TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ROBERT DEBRÉ

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1928

TITRES

Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris, 1914.
Chef des Travaux pratiques d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris, 1919.
Professeur agrégé d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris, 1920.
Sous-directeur de l'Institut d'Hygiène de la Faculté de Médecine de Paris, 1922.

Interne des Hôpitaux de Paris, 1906.
Interne lauréat, 1910.
Chef de laboratoire à l'Hôpital Trousseau, 1912.
Médecin des Hôpitaux de Paris, 1920.

Auditeur au Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France, 1912.
Membre du Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France, 1924.
Membre de la Commission chargée par le Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France d'examiner les demandes en autorisation des vaccins et sérums, 1921.

Licencié ès-lettres (mention philosophie), 1901.

Lauréat de la Faculté de Médecine (Prix Lacaze, 1926), Travaux sur la tuberculose.
Lauréat de l'Institut (Académie des Sciences), Prix Brébant, avec M. A. Netter.

Membre de la Société de Biologie.
Membre de la Société anatomique.
Membre de la Société d'Hygiène Publique et de Génie Sanitaire.
Membre de la Société de Pédiatrie.
Membre de la Société d'Études scientifiques sur la tuberculose.

Représentant français à la Commission d'experts en matière de protection de la première enfance (Organisation d'Hygiène de la Société des Nations).

ENSEIGNEMENT

Cours de Bactériologie et d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Strasbourg, 1918-1919 (Mission militaire et administrative d'Alsace-Lorraine).

Organisation et Direction des travaux pratiques d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris (1919 à 1927).

Direction, avec le professeur Léon Bernard, du Cours supérieur d'Hygiène, de 1921 à 1927.

Enseignement au Cours élémentaire et au Cours supérieur d'Hygiène, à la Faculté de Médecine de Paris.

Direction, avec le professeur Léon Bernard, d'un Cours annuel de perfectionnement sur la tuberculose.

Enseignement de l'hygiène à l'École Normale Supérieure de l'Enseignement primaire de Fontenay-aux-Roses.

Participation aux cours internationaux d'Hygiène organisés à Paris et à Londres sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations.

Leçons cliniques à la crèche de l'Hôpital Laënnec (Service du professeur Léon Bernard), à l'Hôpital Bretonneau, à l'Hôpital des Enfants-Malades.

Collaboration annuelle aux cours de perfectionnement du professeur Couvelaire, aux Conférences d'actualités médicales (professeur Sergent et professeur agrégé Lian).

ARTICLES PARUS DANS DES OUVRAGES DIDACTIQUES

Cours d'hygiène, direction avec le Professeur Léon Bernard, de cette publication (deux volumes de 811 et 1 247 pages, Masson, édit., 1927), où ont paru, sous ma signature, les articles suivants :

La Prophylaxie de la Tuberculose de l'Enfant, de la Fièvre typhoïde, de la Scarlatine, des Oreillons, de la Coqueluche. Variole et Vaccine. Prophylaxie de la Méningite cérébrospinale, de la Poliomyélite, de l'Encéphalite épidémique.

Articles :

Méningococcie et Gonococcie (avec la collaboration de M. Jean Paraf, dans le *Traité de Médecine et de Thérapeutique* de MM. Gilbert et Carnot.

Collaboration annuelle (avec M. Pierre Joannon) à l'*Année Médicale Pratique*.

Méningocoque et Gonocoque (avec M. Jean Paraf) dans le *Traité de Bactériologie clinique*, sous la direction du Pr Nattan-Larier.

REVUES MÉDICALES

Participation au Comité de Direction de la *Revue d'Hygiène*, de la *Revue française de Pédiatrie*, de *la Médecine infantile*.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

INTRODUCTION

HYGIÈNE ET MÉDECINE PRÉVENTIVE

La médecine préventive étend son domaine grâce à des acquisitions nouvelles, des applications pratiques et à une diffusion plus grande des méthodes qu'elle a créées. Elle s'efforce d'éviter les maladies et les tares et surtout de protéger l'enfant. Nos recherches et nos efforts ont été constamment dirigés dans cette voie.

Ayant été successivement interne, chef de laboratoire, médecin des hôpitaux toujours attaché à des crèches ou à des services d'enfants, nous nous sommes appliqué à l'étude des maladies infectieuses : la méningite cérébro-spinale, la tuberculose du jeune âge, la rougeole, la scarlatine en particulier.

Aux données de la clinique, nous avons associé des études d'immunologie, et poursuivi l'amélioration moins des thérapeutiques que des mesures préventives et des méthodes prophylactiques.

Nous avons toujours poursuivi, d'abord avec nos maîtres, puis ensuite avec nos élèves, des travaux systématiques. Une telle méthode permet de profiter des ressources de la clinique hospitalière sans laisser l'esprit se disperser à l'excès sur les cas divers, qui chaque jour sollicitent notre attention.

Les maladies dues exclusivement ou essentiellement à des germes vivants ne sont pas les seules qui relèvent de la médecine préventive et l'on trouvera légitime de rattacher à cette partie de la médecine certaines études de pathologie infantile, comme celles qui s'appliquent aux troubles digestifs du nourrisson, à la fièvre du lait sec, à l'acrodynie, aux convulsions, par exemple, ou à certaines recherches de biologie, comme celles qui concernent la transmission des immunisines de la mère à l'enfant.

Seule cette orientation de nos travaux nous a permis de coordonner notre tâche hospitalière et notre enseignement à la Faculté de Médecine où, comme chef des

travaux pratiques d'hygiène, comme associé par le Professeur Léon Bernard à l'organisation et à la direction du Cours supérieur d'Hygiène, comme son collaborateur pour l'enseignement des étudiants, nous avons chaque année, avec lui, exposé à nos auditeurs les acquisitions récentes de la médecine préventive.

Ce sont aussi les notions acquises grâce à ces recherches qui nous ont permis de prendre part aux délibérations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France — nous appartenons depuis quinze ans à cette haute assemblée — et aux travaux de la Commission chargée par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique d'étudier les questions relatives aux vaccins et sérums.

C'est aussi par l'association de la Clinique, de la Biologie et de l'Épidémiologie qu'a pu se poursuivre utilement l'intéressante enquête mondiale sur la mortalité de la première enfance que dirige la Commission d'experts en matière de protection de la première enfance, nommée par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations. Nous représentons la France dans cette Commission.

L'exposé de nos travaux est disposé de la façon suivante :

Nous rappelons tout d'abord nos études sur la médecine préventive portant sur les maladies infectieuses et leur prophylaxie, notamment sur : la méningite cérébro-spinale, la tuberculose de l'enfance et sa prophylaxie, la lutte contre la rougeole, la scarlatine (immunologie, vaccination, sérothérapie), l'endocardite maligne à évolution lente. Nous rappelons ensuite plus brièvement des travaux moins développés concernant d'autres maladies infectieuses : fièvre typhoïde, coqueluche, grippe, varicelle, mélitococcie, pasteurellose humaine, oreillons, etc. Le chapitre suivant est consacré à différentes études de pathologie infantile. Suit l'exposé des études d'hygiène générale et des recherches biologiques et cliniques poursuivies dans différents domaines de la médecine.

I

MÉDECINE PRÉVENTIVE : LES MALADIES INFECTIEUSES ET LEUR PROPHYLAXIE

I

MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Méningite cérébro-spinale, ayant duré onze mois, avec rechutes. Guérison. *Société de Pédiatrie*, 18 décembre 1809.

Développement de l'épidémie de méningite cérébro-spinale à Paris et dans la banlieue (sept nouveaux cas traités par les injections intra-rachidiennes de sérum anti-méningococcique). En collaboration avec M. Netter. *Société médicale des hôpitaux*, 26 février 1909.

Nouvelles observations de méningites cérébro-spinales épidémiques. Efficacité du sérum antiméningococcique. Importance du mode d'emploi. Injections répétées plusieurs jours consécutifs. En collaboration avec M. Netter. *Société médicale des hôpitaux*, 5 mars 1909.

Les principaux caractères cliniques de la méningite cérébro-spinale. *La Presse médicale*, 29 mai 1909.

Liquide céphalo-rachidien limpide au cours de méningites cérébro-spinales (Première note : liquide clair pendant les vingt-quatre premières heures de la maladie). En collaboration avec M. Netter. *Société de biologie*, 29 mai 1909.

Deuxième note : les liquides clairs à une période avancée de la maladie. En collaboration avec M. Netter. *Société de biologie*, 19 juin 1909.

Troisième note : liquides normaux, dépourvus de microbes dans les formes atténuées et abortives. Pouvoir agglutinant du sang vis-à-vis du méningocoque. En collaboration avec M. Netter. *Société de biologie*, 24 juillet 1909.

Les éruptions sériques après les injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique. En collaboration avec M. Netter. *Société de biologie*, 12 juin 1909.

Soixante-sept cas de méningites cérébro-spinales, traitées par la sérothérapie antiméningococcique, dont cinquante par le sérum de Flexner. En collaboration avec M. Netter. *Société médicale des hôpitaux*, 9 juillet 1909.

Constatation du sérum de cheval dans le sang après les injections dans le canal rachidien. En collaboration avec M. Netter. *Société de biologie*, 10 juillet 1909.

Quelques aspects chirurgicaux de la méningite cérébro-spinale. En collaboration avec M. Aug. Broca. *Association française de Pédiatrie*, juillet 1910. Comptes rendus, p. 278.

La méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante. *La Presse médicale*, 9 septembre 1910.

Recherches épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques sur la méningite cérébro-spinale. *Thèse de Paris*, 1911.

Études sur le passage des sérums antitoxiques dans le liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. Henri Lemaire. *Journal de physiologie et de pathologie générales*, mars 1911, nº 2, p. 233.

Épidémiologie de la méningite cérébro-spinale. En collaboration avec M. Lesné. *La Clinique*, 12 mai 1911.

Inoculations expérimentales du diplocoque de Weischelbaum. *Revue de médecine*, 10 mai 1911, nº 5, p. 402.

Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale. *La Presse médicale*, 31 mai 1911, p. 445.

Le rhino-pharynx, habitat du méningocoque. En collaboration avec M. Netter. *Revue d'Hygiène*, t. XXXIII, 1911, p. 627.

Méningite cérébro-spinale chez un nourrisson de cinq mois. Purpura, septicémie méningococcique, sérothérapie, guérison. En collaboration avec MM. Triboulet et J. Paraf. *Société médicale des hôpitaux*, 15 novembre 1912, p. 558.

Méningococcie. *Article du Traité* de Gilbert et de Carnot. En collaboration avec M. J. Paraf.

Méningococcémie à type de fièvre intermittente, chez un nourrisson de onze mois. Guérison par la sérothérapie sous-cutanée. Discussion sur la nature du germe isolé. En collaboration avec MM. Jean Ravina et Mlle de Pfeffel. *Société de Pédiatrie*, 20 février 1923.

Sur le traitement de la méningococcémie à forme de fièvre intermittente. En collaboration avec Jean Bertrand. *Gazette des Hôpitaux*, 1er juillet 1924, no 53.

Enquêtes épidémiologiques.

Enquête sur l'épidémie de méningite cérébro-spinale de la Plaine Saint-Denis. Avec MM. Netter et Legroux *in* Netter. *Contagion de la méningite cérébro-spinale.* Congrès de Lyon 1911 et Académie de Médecine, 4 mai 1919.

Enquête sur l'apparition de la méningite cérébro-spinale au Sanatorium de l'Assistance publique à Hendaye. *Ibid.*

Monographie.

Arnold Netter et Robert Debré. — **La méningite cérébro-spinale**, 284 pages, avec 54 figures et 3 planches hors texte. Masson, édit., 1911.

Thèses.

Lutaud. — **Présence simultanée dans le liquide céphalo-rachidien de méningitiques, de méningocoques et du bacille de Koch.** Thèse de Paris, 1910.

Bertrand (Jean). — **Évolution, pronostic et traitement de la méningococcémie à forme de fièvre intermittente.** Thèse de Paris, 1924.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE

Le 11 décembre 1908, M. A. Netter signalait aux médecins français l'apparition subite de nombreux cas de méningite cérébro-spinale. Le 26 février 1909 nous attirions, avec lui, l'attention sur le développement de l'épidémie à Paris et dans la banlieue parisienne et nous publiions les premières observations françaises de méningites cérébro-spinales, traitées par le sérum antiméningococcique. Depuis ce moment les travaux sur la méningite cérébro-spinale se sont multipliés en France et à l'étranger; aussi bien la clinique, la bactériologie, l'épidémiologie, la thérapeutique de cette maladie ont-ils enregistré des progrès importants, auxquels nous avons essayé de contribuer. Dans une série de notes et de mémoires, publiés soit seul, soit en collaboration avec M. Netter, dans une monographie signée de son nom

et du nôtre, dans notre thèse inaugurale, nous avons envisagé les différents problèmes que soulève l'étude de cette maladie.

Les enquêtes épidémiologiques, auxquelles nous avons procédé, nous ont montré l'importance des porteurs de germes dans la propagation de la maladie, et le rôle probablement exclusif de la contagion interhumaine. Nous ne nous sommes pas contentés de vérifier l'habitat rhino-pharyngé du méningocoque, d'étudier le mode de transmission de la maladie, la diffusion des germes dans l'entourage des malades, la disparition plus ou moins rapide des méningocoques du rhino-pharynx, la répartition exacte des germes dans les différentes parties des premières voies, la virulence du méningocoque rhino-pharyngé, les modifications locales ou générales de l'organisme chez les porteurs de germes, et de montrer le rôle que peut jouer une école dans la dissémination de la maladie; nous avons en outre signalé des faits importants, à savoir : les variations du nombre des porteurs de germes suivant les saisons. Nous avons noté que dans l'entourage immédiat des méningitiques, il y avait en mars plus de 40 p. 100 de sujets porteurs de germes, alors qu'il n'y en avait guère plus de 20 p. 100 en plein été. Aussi convient-il d'accorder, dans l'épidémiologie de la maladie, une part considérable au facteur cosmique, qui modifie la virulence et la diffusibilité du microbe. La prédominance régulière des épidémies au printemps et en hiver, et leur apparition simultanée en des régions diverses des deux hémisphères ne peuvent pas s'expliquer sans l'intervention de ces facteurs, dont nous avons signalé l'intérêt avec M. A. Netter.

La prophylaxie de la méningite cérébro-spinale doit sans doute être basée sur la recherche et l'isolement des porteurs de germes, mais il ne faut pas admettre, comme on l'a fait trop souvent, que l'arrêt des épidémies soit dû à la mise en œuvre de cette mesure d'une application pratique bien difficile.

*
* *

Au cours de notre étude bactériologique, nous avons mis en évidence plusieurs points particuliers : 1° concertant certains caractères morphologiques du diplocoque de Weischelbaum; 2° l'intérêt considérable de l'agglutination par les sérums préparés, plus importante pour l'identification des germes que les fermentations sur les milieux sucrés; 3° enfin les résultats des inoculations à l'animal (péritonite visqueuse avec hémorragies des surrénales et œdème pancréatico-mésentérique, par inoculation intra-péritonéale au cobaye jeune; péritonite subaiguë rapidement aseptique par inoculation intra-péritonéale au cobaye adulte, méningite subaiguë et curable, chez le jeune chien par injection intrarachidienne).

***

ÉTUDES CLINIQUES

De nos recherches cliniques, qui se prêtent peu à un résumé analytique, nous retiendrons surtout, comme contribution personnelle, les études suivantes :

1° Nous avons donné la première description complète de la méningite cérébro-spinale chez le nourrisson. Notre travail est basé sur une trentaine d'observations personnelles, prises dans les services de M. A. Netter et de M. Marfan. Nous y insistons sur le caractère insidieux du début, sur l'importance des troubles digestifs pendant la période initiale, que nous appelons *période des signes frustes*, où les seuls signes sont souvent une dissociation entre le pouls et la température, des irrégularités respiratoires et une tension anormale de la fontanelle. Nous attirons ensuite l'attention sur la recherche des raideurs commençantes et indiquons comment on doit procéder pour les mettre en évidence. A la deuxième période, ou *périodes des signes confirmés*, l'attitude du nourrisson est caractéristique; la conscience est souvent conservée, les manifestations oculaires, les lésions cutanées et articulaires sont très fréquentes. La maladie a fréquemment, chez le nourrisson, une évolution alternante et prolongée. Ce tableau clinique aujourd'hui bien connu diffère des descriptions anciennes qui n'envisageaient chez le petit enfant qu'une évolution bruyante et rapide.

2° Nous avons dégagé parmi les formes cliniques, la méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante, dont l'existence a fait ensuite l'objet des recherches des différents auteurs. Les stigmates de cette infection méningée subaiguë sont : des troubles trophiques extrêmement accentués, notamment une amytrophie diffuse, une fonte graisseuse considérable, des escarres; des troubles psychiques, caractérisés par l'obnubilation intellectuelle qu'accompagne parfois du délire; des troubles sphinctériens; des troubles moteurs, où s'associent une impotence plus ou moins complète des mouvements, une raideur toujours marquée, du tremblement; des troubles sensitifs, céphalée, douleurs spontanées et provoquées au niveau de la région dorso-lombaire et des membres. Enfin l'état général de ces malades est profondément altéré : une adynamie profonde, une véritable cachexie peuvent s'accentuer jusqu'à déterminer, après une évolution très durable, la mort dans le marasme.

La durée de ces méningites cérébro-spinales à forme cachectisante est en effet fort longue; une de nos premières observations, concerne un enfant dont la maladie dura près d'un an. La méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante présente une allure spéciale chez le nourrisson, en raison de l'importance de l'hydrocéphalie ou de la pyocéphalie à cet âge de la vie.

Cette forme clinique de la méningite cérébro-spinale est conditionnée par des

désordres anatomiques caractéristiques : les lésions essentielles sont une méningite chronique diffuse rachidienne et surtout céphalique, avec symphyses méningo-corticales, hydrocéphalie et souvent même empyème ventriculaire, radiculites, gangliites rachidiennes et craniennes, polynévrite diffuse.

L'examen nécropsique nous a convaincu également d'un fait important : l'agent causal de cette inflammation méningée lente ne se trouve plus qu'en tout petit nombre, caché en quelque sorte au fond des ventricules, qui sont les véritables repaires du méningocoque dans ces formes chroniques.

On voit quelles sont les conséquences thérapeutiques de ces constatations anatomo-cliniques. Les méningocoques ont à peu près disparu des espaces méningés rachidiens, et les cloisons, les fausses membranes, les symphyses méningées, empêchent le sérum injecté par voie lombaire d'atteindre en quantité appréciable les cavités ventriculaires. Or, pour être efficace, un sérum antimicrobien, comme le sérum antiméningococcique, doit être porté en quantité abondante au lieu même où pullule le microbe. On est donc amené dans les cas de ce genre à tenter des injections intraventriculaires de sérum.

3° Nous avons pu, en outre, par maints détails nouveaux, compléte la séméiologie de la forme habituelle de la méningite cérébro-spinale.

Nous avons indiqué l'absence de photophobie, signe différentiel important par le diagnostic avec la méningite tuberculeuse, comme l'ont vu également MM. Terrien et Bourdier. Nous avons montré les caractères de la fièvre au cours de l'évolution de la maladie. Nous avons insisté sur la fréquence des rémissions spontanées, qui peuvent tromper un médecin non prévenu, nous avons décrit, pour la première fois, l'évolution de la maladie traitée par le sérum. Nous avons donné la preuve de l'identité entre la méningite cérébro-spinale du petit enfant et la méningite basilaire postérieure des médecins anglais ; notre démonstration a été considérée comme valable par les cliniciens de ce pays. Nous avons fourni les éléments du diagnostic clinique avec les autres méningites et aussi avec la poliomyélite aiguë, dont le début méningé simule souvent la méningite cérébro-spinale ; et étudié enfin en détail les formes foudroyantes, suraiguës, et à rechutes, la méningococcémie à forme de fièvre intermittente, tant au point clinique qu'anatomique.

L'étude du liquide céphalo-rachidien que nous avons poursuivie avec M. Netter comporte la première description des méningites cérébro-spinales à liquide clair. Nous avons précisé les circonstances dans lesquelles on pouvait observer des liquides clairs, et notamment insisté sur la fréquence avec laquelle, tout au début de la maladie, la ponction permettait de retirer un liquide clair, albumineux, riche en microbes, pauvre en cellules, à formule mononucléaire. Les médecins étaient habitués jusqu'alors à rejeter le diagnostic de méningite cérébro-spinale lorsque la ponction lombaire ne ramenait pas un liquide trouble. Depuis, il a été

publié plusieurs cas de méningites cérébro-spinales à liquide clair, reconnues à temps et guéries par le traitement sérique.

Nous avons étudié les caractères du liquide céphalo-rachidien dans les formes foudroyantes et les diverses variétés de formes prolongées.

Nous avons publié plusieurs observations, où il y avait présence simultanée, dans le liquide céphalo-rachidien, de méningocoques et de microbes divers, notam-



Fig. 1. — Enfant atteint de méningite cérébro-spinale prolongée à forme cachectisante.

ment de bacilles tuberculeux. Dans ce dernier cas, il s'agit presque toujours d'une infection méningococcique, secondaire à une méningite tuberculeuse.

Nous avons montré, avec M. Netter, que le pronostic de la méningite cérébro-spinale était moins grave qu'on ne croyait, que les séquelles portant sur l'appareil locomoteur étaient exceptionnelles, et qu'il fallait rattacher la plupart des observations signalant des faits de ce genre, à des poliomyélites à forme méningée. Nous avons, d'une façon générale, contribué à séparer bien nettement la méningite cérébro-spinale due au diplocoque de Weischelbaum des autres méningites aiguës ou d'autres maladies frappant le système nerveux, comme la poliomyélite.

***

SÉROTHÉRAPIE

Nous avons, avec M. Netter, employé pour la première fois la sérothérapie anti-méningococcique en France, et nous n'avons cessé d'en montrer l'intérêt. Nous

en avons précisé les règles. Ces règles sont basées à la fois sur l'expérience clinique et sur une étude expérimentale, poursuivie avec M. Henri Lemaire. Ces recherches montrent la nécessité d'injecter le sérum antiméningococcique par la voie rachidienne, car le sérum injecté sous la peau ne pénètre nullement dans les espaces sous-arachnoïdiens; au contraire le sérum, injecté dans le canal rachidien, passe aisément et rapidement dans la circulation générale, aussi est-il indispensable de répéter les injections à courts intervalles. Nos études montrent en outre que l'injection intra-rachidienne constitue un mode de traitement de l'infection générale par le méningocoque, fait observé encore récemment par plusieurs auteurs. La sérothérapie antiméningococcique est régie par les principes suivants : 1º *Règle de la première injection systématique* : si le liquide céphalo-rachidien est purulent, louche, ou simplement trouble, il faut faire l'injection intra-rachidienne d'une forte dose de sérum antiméningococcique; si le liquide est limpide, on pratiquera néanmoins l'injection de sérum, lorsque la clinique aura fourni des présomptions sérieuses en faveur de la méningite cérébro-spinale; 2º *Règle de la première série systématique*. Quel que soit l'état du malade, il faut pratiquer systématiquement des injections successives trois ou quatre jours consécutifs; 3º *Règle des injections ultérieures* : si, après la première série d'injections, le liquide céphalo-rachidien ne renferme plus de microbes, on est en droit d'arrêter les injections de sérum, mais il ne faudra pas interrompre le sérum avant d'avoir obtenu ce résultat, et ne pas craindre de répéter les injections un très grand nombre de fois. S'il y a rechute, les injections doivent être renouvelées avec la même rigueur que lors de la première atteinte. Cette pratique, que nous avons préconisée avec M. Netter, d'abord accueillie avec réserve, a été bientôt acceptée par tous les auteurs. Elle doit être complétée aujourd'hui, grâce à l'étude bactériologique des méningocoques et à l'identification des races, par une quatrième règle : celle de l'injection d'un sérum strictement spécifique.

Parmi les premiers, nous avons signalé les différents aspects des accidents de la sérothérapie intra-rachidienne, et appris aux médecins à distinguer les phénomènes méningés sérotoxiques, des reprises de méningite cérébro-spinale.

Nous avons, avec M. Netter et après deux auteurs américains Cushing et Sladen, conseillé les injections intra-ventriculaires de sérum antiméningococcique chez le nourrisson.

Nous avons étudié avec le professeur A. Broca, les indications du traitement chirurgical de la méningite cérébro-spinale et publié les deux premiers cas où cette intervention a été suivie de succès (ouverture d'un abcès cérébro-méningé à méningocoques, trépano-ponction ventriculaire chez un grand enfant).

Pour des raisons encore obscures, la sérothérapie antiméningococcique ne semble plus aussi efficace actuellement qu'au cours de la période qui a précédé la guerre. Nous avons noté, ainsi que d'autres auteurs français et étrangers, ce fait regrettable.

Plus récemment, nous avons, avec M. Jean Bertrand, étudié le traitement non spécifique de la méningococcémie à forme pseudo-palustre et insisté sur l'action pratiquement exclusive en pareil cas, de la « médication de choc » en précisant les conditions de son efficacité.

***

A nos travaux sur la méningite cérébro-spinale, nous joignons quelques études sur des méningites aiguës.

MÉNINGITES AIGUES

Méningite très riche en pneumocoques, sans réactions leucocytaires du liquide céphalo-rachidien. En collaboration avec M. Castaigne. *Société Médicale des Hôpitaux*, 26 novembre 1908.

Envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des micro-organismes et absence de réaction cellulaire au cours des méningites cérébro-spinales. En collaboration avec M. Ribadeau-Dumas. *La Presse Médicale*, 16 janvier 1909.

Un cas de méningo-épendymite subaiguë à pneumobacilles de Friedlander. En collaboration avec MM. Semelaigne et Lelong. *Société de Pédiatrie*, 17 novembre 1925.

Deux cas d'hémorragies méningées liées à des septicémies dues au pneumobacille de Friedlander. En collaboration avec M. Lamy. *Société de Pédiatrie*, 9 février 1926.

Thèses.

A. Chardon. — **Méningites cérébro-spinales, avec envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par les micro-organismes et absence de réactions cellulaires.** Thèse Paris, 1911.

Marcel Garnier. — **Méningo-épendymite streptococcique du nourrisson.** Thèse Paris, 1925.

Nous avons étudié avec M. Castaigne et avec M. Ribadeau-Dumas des méningites aiguës très particulières, où l'on observe un envahissement massif du liquide céphalo-rachidien par des micro-organismes, et une absence presque totale de

réactions cellulaires. Dans la plupart des cas, ces méningites sont dues au pneumocoque. Cette particularité, que nous avons signalée, a été maintes fois rencontrée depuis lors.

Par ailleurs, nous avons insisté avec MM. Sémelaigne et Lelong sur une forme très particulière de méningo-épendymite du nouveau-né, en apparence primitive, ne présentant qu'une symptomatologie peu apparente, dont le début est très insidieux et qui dure de longs mois. Cette forme anatomo-clinique spéciale de méningite du nouveau-né peut être due au streptocoque ou à d'autres germes comme le pneumobacille de Friedlander.

II

LA ROUGEOLE

ÉPIDÉMIOLOGIE — IMMUNOLOGIE — PROPHYLAXIE

La rougeole modifiée par l'injection préventive de sérum de convalescent. En collaboration avec MM. Ravina, Henri Bonnet et Mlle Benoist. *Société Médicale des Hôpitaux,* 9 avril 1923, p. 226-235.

Inhibition locale de l'éruption morbilleuse par l'injection préalable de sérum de convalescent. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et R. Broca. *Compte rendus de la Société de Biologie,* t. XXXIX, p. 70, 9 juin 1923.

Emploi du sérum de convalescent en injection préventive dans un cas de rougeole congénitale. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Robert Broca. *Société de Pédiatrie,* 10 juillet 1923.

Pratique de la séro-prévention et de la séro-atténuation de la rougeole. En collaboration avec M. P. Joannon. *Revue d'Hygiène,* 8 août 1923, p. 705.

Le sérum de convalescent de rougeole, ses propriétés et son utilisation pratique. En collaboration avec M. P. Joannon. *Journal Médical Français,* octobre 1923, p. 422.

Séro-prévention et séro-atténuation de la rougeole. *L'Hôpital,* janvier 1924, p. 21.

Un centre hospitalier de prophylaxie contre la rougeole et la coqueluche. En collaboration avec MM. R. Broca et J. Bertrand. *Archives de Médecine des Enfants,* t. XXVII, n° 3, mars 1924, p. 157.

La rougeole à l'hôpital Bretonneau en 1922-1923. En collaboration avec MM. R. Broca et J. Bertrand. *Société de Pédiatrie,* 15 avril 1924.

Rapport sur la mortalité de la rougeole dans les hôpitaux. Commission composée de MM. Apert, Hallé, Huber, Lereboullet, Lesné, Mme Nageotte-Wilbouchewitch, MM. Nobécourt, Paraf, J. Renault, Schreiber, Robert Debré, rapporteur. *Bulletins de la Société de Pédiatrie,* avril-mai 1924, n°s 4-5, p. 243.

Création de centres hospitaliers de prophylaxie contre la rougeole et la coqueluche. *Bulletins de l'Académie de Médecine*, 27 mai 1924, p. 693.

La lutte contre la rougeole : Rôle des facteurs sociaux dans la mortalité par rougeole. En collaboration avec M. P. Joannon. *Annales de Médecine*, octobre 1924, p. 309.

Discussion à propos d'un cas de rougeole sans exanthème signalé par MM. Apert, Janet et Azerad. *Société de Pédiatrie*, 20 janvier 1925.

Emploi du sang et du sérum d'adulte ayant eu autrefois la rougeole, pour la prévention de cette maladie. En collaboration avec MM. H. Bonnet, Joannon et Cros-Decam. *Société Médicale des Hôpitaux*, 8 mai 1925, p. 682-690.

Importance des doses de sérum de convalescent dans la prophylaxie de la rougeole (à propos d'une communication de Marcel Pinard). *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 mai 1925, p. 724.

La rougeole. *L'Hôpital*, juillet 1925, p. 395.

La rougeole congénitale. En collaboration avec MM. P. Joannon et Joseph Mariani. *Le Nourrisson*, juillet 1925, p. 249.

Accidents consécutifs à l'injection à l'homme de sérum humain. En collaboration avec M. Henri Bonnet. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 4 juillet 1925, t. XCIII, p. 331.

Immunité et sensibilité du nouveau-né vis-à-vis de la rougeole. En collaboration avec M. P. Joannon. *Bulletin Médical*, 1925, nº 5, p. 111.

La séro-prophylaxie de la rougeole et ses applications pratiques. *Le Monde Médical*, 1er novembre 1925, p. 822.

Fonctionnement du laboratoire de séro-prophylaxie de la rougeole de l'Hôpital des Enfants-Malades. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Cros-Decam. *Revue d'Hygiène*, 5 janvier 1926.

L'immunisation active contre la rougeole (1er mémoire). En collaboration avec M. P. Joannon et Mme Papp. *Annales de Médecine*, t. II, nº 4, p. 343.

Recherches sur la disparition de la cuti-réaction positive à la tuberculine pendant la rougeole. En collaboration avec Mme Papp. *Annales de Médecine*, 1926, t. I, nº 6, p. 576.

Les échecs de la séro-prophylaxie antimorbilleuse. Avec la collaboration de M. P. Joannon. *Journées médicales de Tunis*, avril 1926.

Recherches anciennes et récentes sur l'immunisation active contre la rougeole. En collaboration avec M. P. Joannon. *Le Progrès Médical*, 15 octobre 1927, p. 1601-1610.

L'immunisation active contre la rougeole (2e mémoire). En collaboration avec Mme K. Papp et M. Cros-Decam. *Annales de Médecine*, février 1928, t. XXIII, p. 119, no 2.

L'immunisation active contre la rougeole (3e mémoire). En collaboration avec Mme K. Papp, MM. Cros-Decam et R. Bernheim. *Annales de Médecine* (sous presse).

Rougeole modifiée par la séro-atténuation et immunité antimortilleuse. En collaboration avec MM. H. Bonnet et R. Broca. *Soc. méd. des Hôpit.*, mars 1928.

Monographie.

Robert Debré et P. Joannon. — La Rougeole : Épidémiologie, immunologie et prophylaxie. Vol. de 288 p., Masson et Cie, édit. 1926.

Thèses.

M. Alfred Rafidi-Manana. — **Prophylaxie de la rougeole par l'injection de sérum de convalescent.** Thèse Nancy, 1924.

M. Pierre Joannon. — **Les bases de la prophylaxie antimorbilleuse.** Thèse Paris, 1924.

M. Joseph Mariani. — **La rougeole congénitale et la rougeole des premiers mois de la vie.** Thèse Paris, 1925.

Mlle Luquel. — **De la mortalité par rougeole due à l'insuffisante diffusion ou à l'application défectueuse de la séro-prophylaxie.** Thèse Paris, 1926.

M. Cros-Decam. — **La prévention de la rougeole par le sang ou le sérum d'anciens rougeoleux.** Thèse Paris, 1926.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les recherches épidémiologiques, immunologiques et prophylactiques sur la rougeole, que nous avons entreprises depuis plus de cinq années et que nous poursuivons actuellement avec l'aide de plusieurs collaborateurs, sont justifiées par l'importance du rôle que joue cette maladie endémique dans la mortalité infantile.

Dans la dernière partie du XIXe siècle, la rougeole, dont la mortalité en Europe était jusque-là inférieure à la mortalité par scarlatine, par coqueluche et par diphtérie, conquiert progressivement la première place. Elle fait en Europe de 1900 à 1910 environ un million de victimes. Elle fait succomber en France plus de 30 000 enfants en huit ans. Ainsi lutter contre la rougeole c'est lutter contre la maladie contagieuse de l'enfance dont la mortalité baisse le plus lentement, c'est lutter contre celle des maladies infectieuses aiguës et épidémiques, qui se montre la plus redoutable, tout au moins pour les enfants français.

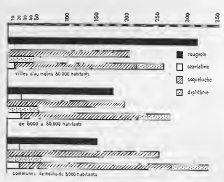


Fig. 2. — Taux de mortalité annuelle (pour 100 000 enfants) de zéro à un an, par rougeole, scarlatine, coqueluche et diphtérie, en France, de 1911 à 1913.

Notre but a donc été de préciser exactement dans quelles conditions, dans quels milieux, sous quelles influences, la rougeole devenait sévère. Cette étude épidémiologique, ou mieux, si l'on autorise ce néologisme, endémiologique, devait nous permettre de mettre en lumière certains points importants et sachant exactement quels sujets et quelles collectivités sont menacés surtout, de nous mieux armer pour combattre le fléau. Mais nous avons surtout essayé de perfectionner la méthode de prophylaxie de Nicolle et Conseil ; à ce propos, nous avons précisé les facteurs de la réceptivité et de l'immunité vis-à-vis de la rougeole. Enfin il paraît très probable que l'avenir appartient à la vaccination active ; tous nos efforts sont actuellement orientés dans cette direction.

***

De l'étude que nous avons poursuivie avec la collaboration de M. Pierre Joannon, nous avons conclu que la mortalité par rougeole est proportionnelle non au chiffre absolu de la population, mais à sa densité. Faible dans les campagnes et dans les petites villes, elle est élevée dans les grosses agglomérations urbaines.

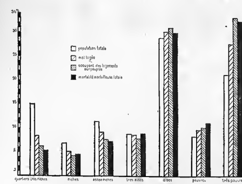


Fig. 3. — Répartition, entre les quartiers de Paris de la population totale, de la population mal logée, de la population vivant dans des logements surpeuplés, et de la mortalité morbilleuse, de 1919 à 1924. (Parallélisme entre le surpeuplement et la mortalité.)

Dans une grande ville, il existe, on le sait, une brutale opposition entre la rougeole bénigne dans les classes riche et aisée, et la rougeole grave dans la classe ouvrière. Nous sommes en droit de parler d'une véritable surmortalité par rougeole dans la classe ouvrière. Cette surmortalité tient aux quatre raisons suivantes : plus grande fréquence des atteintes de rougeole dans le bas âge ; plus forte proportion des enfants débiles et malades ; aggravation de la rougeole par le séjour à l'hôpital, et surtout gravité de la rougeole pour le nourrisson vivant dans un taudis surpeuplé.

Nous avons insisté sur ce fait que les statistiques urbaines de mortalité par rougeole donnent une idée fausse et exagérée de l'influence pernicieuse de l'hôpital. Précisant ce qu'ont indiqué d'autres médecins d'enfants, nous avons montré que les trois quarts des malades mourant dans les pavillons de rougeole succombent à des complications qui existaient déjà au moment de leur admission. Les complications dues au séjour à l'hôpital nous paraissent à l'origine d'une proportion de décès oscillant entre un cinquième et un sixième de la mortalité morbilleuse totale.

Nous avons pu prouver que la mortalité par rougeole était en réalité strictement proportionnelle au surpeuplement du logis : le taudis est la cause principale de la surmortalité par rougeole que l'on observe dans les quartiers pauvres et les faubourgs des grandes villes. On n'observe rien de tel pour la scarlatine, la diphtérie ou la fièvre

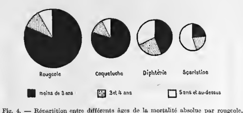


Fig. 4. — Répartition entre différents âges de la mortalité absolue par rougeole, scarlatine, coqueluche et diphtérie, à Paris, de 1904 à 1913.

typhoïde. Cette étude montre comment le problème de la prophylaxie anti-morbilleuse rejoint une grave question d'hygiène urbaine : celle du logement.

*
* *

RÉCEPTIVITÉ ET IMMUNITÉ

Reprenant avec la collaboration de M. Pierre Joannon l'étude de la réceptivité vis-à-vis de la rougeole, nous avons montré que ce sujet soulevait encore bien des problèmes, pleins d'intérêt au point de vue biologique et pratique. Nous avons, dans ce domaine, insisté sur certains faits connus, et mis en lumière quelques particularités nouvelles.

On sait depuis longtemps que la plupart des enfants, au-dessous d'un an, jouissent d'une immunité plus ou moins complète vis-à-vis de la rougeole. Nous avons contribué à démontrer ce fait essentiel : l'immunité ne s'observe que chez les enfants nés d'une mère antérieurement atteinte de rougeole. Dans cette condition, l'immunité est strictement absolue pendant les deux premiers mois de la vie; pratiquement absolue pendant les trois premiers mois, elle devient relative au cours des quatrième au cinquième mois, et du sixième au huitième mois de la vie, elle est nulle ou faible.

Cette aptitude si particulière de l'organisme du nouveau-né est conforme à une loi de pathologie générale que nous avons étudiée à propos de la tuberculose et que nous étudions également à propos de la scarlatine. Ce n'est qu'à partir du troisième mois de la vie que le petit enfant, après avoir bénéficié, au début de son existence,

d'un précieux héritage d'anticorps maternels, prend son individualité biologique et est en quelque sorte obligé, dorénavant, de s'immuniser à ses propres frais. La transmission de ces précieuses substances protectrices de la mère à l'enfant, s'opère-t-elle par le placenta ou l'allaitement? Problème qui a été jusqu'à présent exclusivement étudié chez l'animal et non pas dans l'espèce humaine et qui cependant est d'une grande importance. Il nous a paru que la transmission se faisait essentiellement pendant la vie intra-utérine, à travers le placenta; mais l'allaitement joue à n'en pas douter, un rôle comme l'ont déjà sommairement indiqué plusieurs cliniciens.

Aux nombreux enfants qui naissent d'une mère ayant eu antérieurement la rougeole, il faut opposer ceux dont la mère n'a jamais été atteinte de cette maladie et qui, dans notre pays, constituent une assez faible minorité. Ces enfants ne jouissent pas pendant les premiers mois de leur vie de l'immunité dont nous avons précédemment parlé; aussi peuvent-ils être atteints par la rougeole dans le très bas âge. Nous avons indiqué les caractères cliniques de la rougeole fruste mais grave dont sont atteints alors les tout petits enfants lorsqu'ils sont exposé à la contagion.

Au delà de la première année, la réceptivité vis-à-vis de la rougeole est pratiquement absolue. Une dose, même faible, de virus détermine la maladie, sauf chez certains nourrissons âgés de trois à quatre mois, nés de mères réfractaires à la rougeole qui semblent, — fait extrêmement curieux, — pouvoir s'immuniser d'une façon active sans présenter les signes habituels de la maladie. Nous avons fourni des exemples de cette immunisation occulte bien spéciale.

Nous avons montré que « l'immunité naturelle » était moins rare qu'on ne le croit et qu'elle s'expliquait, en général, par une rougeole fruste passée inaperçue. Elle peut s'expliquer aussi par une variété très particulière de rougeole, dont, grâce à une série d'études, nous avons pu fournir des observations complètes, à savoir la rougeole congénitale. Nous avons publié la première étude complète de rougeole congénitale, grâce à plusieurs faits personnels.

***

LA SÉRO-PRÉVENTION ABSOLUE ET LA SÉRO-ATTÉNUATION

Quant à l'immunité acquise, on sait, depuis la découverte de Nicolle et Conseil, qu'elle se traduit par la présence d'immunisines dans le sang circulant. Nous avons essayé de préciser le moment de l'apparition de ces immunisines dans le sang et cherché à voir avec quelle rapidité le sérum de convalescent s'enrichit de ces substances.

Nicolle et Conseil ont découvert que le sérum d'un sujet convalescent de rougeole exerce une action empêchante manifeste à l'encontre du développement du virus

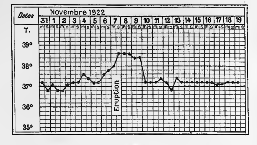


Fig. 5. — G... (Maurice), quinze mois. Rougeole modifiée (sans catarrhe et sans malaise), consécutive à l'injection de 3 centimètres cubes de sérum de convalescent, pratiquée le huitième jour de l'incubation.

morbilleux dans l'organisme. Notre effort a surtout consisté à mettre en lumière

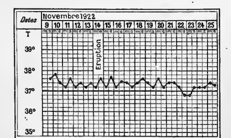


Fig. 6. — Z... (Victor), trois ans et demi. Rougeole apyritique, consécutive à l'injection de 4 centimètres cubes de sérum de convalescent pratiquée à la fin de l'incubation.

comment la puissance de cette action varie singulièrement suivant le moment où l'injection du sérum intervient.

Si l'injection de sérum est faite dans les cinq premiers jours qui suivent la contamination, on empêche l'éclosion de la maladie : telle est la séro-prévention absolue.

Un procédé nouveau que nous avons étudié avec MM. Ravina, Bonnet et Mlle Benoist, consiste à ne pratiquer l'injection de sérum que dans la seconde partie de l'incubation, vers le sixième, le septième ou même le huitième jour. La maladie n'est plus enrayée; des manifestations frustes et anodines la trahissent, mais, grâce à cette rougeole bénigne, l'état réfractaire est acquis.

Ce résultat avait été auparavant fortuitement obtenu, mais jamais systématiquement recherché. Certains auteurs, regrettant d'avoir fait l'injection de sérum



Fig. 7. — Phénomène d'inhibition locale de l'éruption de rougeole par l'injection de sérum contenant des immunisines. (Robert Debré, Henri Bonnet et Robert Broca.)

trop tard à leur gré, considéraient que la maladie légère, dont malgré le sérum étaient atteints certains enfants, constituait un échec pour la méthode. Degkwitz avait été jusqu'à déclarer qu'à partir du huitième jour, l'injection de sérum, même à dose massive, était non seulement impuissante à arrêter l'évolution de la rougeole, mais encore susceptible de l'aggraver.

Nous avons montré les effets favorables de cette méthode de séro-atténuation et exposé les raisons pour lesquelles une rougeole modifiée, inoffensive et immunisante, qu'une injection tardive permet d'obtenir, ne devait pas être considéré, comme un demi-insuccès, mais bien comme une éventualité heureuse et souhaitable. Nous avons montré que les caractères de cette rougeole modifiée sont tout à fait particuliers et doivent être distingués des signes de la rougeole bénigne naturelle.

Dans la rougeole modifiée par l'injection préalable de sérum, l'incubation, le plus souvent, est allongée, alors que cette période est d'une fixité si remarquable

dans la rougeole naturelle. Pendant la période d'invasion, le catarrhe des muqueuses est tout à fait discret, le signe de Koplik peut manquer, la température est légère, le malaise minime. A la période d'éruption, les éléments cutanés sont peu nombreux, le catarrhe reste très peu marqué, même si la température s'élève à cette phase, l'état général reste excellent. Dans certains cas, la rougeole est tellement modifiée qu'elle ne se traduit plus que par une simple élévation de température d'un jour ou deux avec une éruption très discrète. En tout état de cause, les complications sont pratiquement évitées. Une rougeole modifiée par la séro-atténuation donne une immunité antimorbilleuse solide, mais, comme nous l'avons vu avec MM. H. Bonnet et R. Broca, la simple élévation de température avec quelques taches cutanées (véritable équivalent de rougeole) ne donne pas une immunité durable.

Enfin, nous avons montré avec MM. Henri Bonnet et Robert Broca que l'injection de sérum contenant des immunisines produit, si on la pratique chez un petit rougeoleux, au début de la maladie, le phénomène de l'inhibition locale de l'éruption, qui se traduit par une tache blanche, entourée de macules rouges. Ce phénomène, découvert par nous, offre des points de ressemblance avec le phénomène vu par Schultz et Charlton dans la scarlatine, mais en diffère à différents points de vue.

***

Pour réaliser la séro-prophylaxie (séro-prévention absolue et séro-atténuation), nous avons déterminé, en même temps que la date favorable de l'injection du sérum, la posologie exacte du sérum de convalescent suivant l'âge de l'enfant à préserver, de même que nous avons fixé les règles dont il ne faut pas se départir pour le choix des donneurs de sérum, et les indications respectives de la séro-prévention absolue et de la séro-atténuation, enfin nous avons précisé la rareté des incidents et des échecs et indiqué leurs causes les plus fréquentes.

L'action prophylactique du sérum d'adulte avait été signalée en France et à l'étranger par plusieurs auteurs, mais devant un certain nombre d'échecs, l'opinion médicale restait sceptique. Nous avons montré dans quelles conditions le sérum ou le sang de sujets ayant eu la rougeole autrefois pouvaient être efficaces, et, réalisant l'expérience sur une vaste échelle avec MM. Henri Bonnet et Cros-Decam, nous en avons précisé la posologie.

Malgré quelques objections et quelques résistances, la cause de la séro-prophylaxie antimorbilleuse fut assez rapidement gagnée.

* * *

LE CENTRE DE PROPHYLAXIE ANTIMORBILLEUSE DE L'HÔPITAL DES ENFANTS-MALADES

Ces études ayant démontré que la méthode était applicable dans la pratique, il fallait passer à l'action.

Nous appuyant sur les résultats obtenus avec la collaboration de MM. Robert Broca et Jean Bertrand à l'Hôpital Bretonneau, nous avons demandé, le 27 mai 1924, à l'Académie de Médecine, d'émettre un vœu favorable à la création de centres hospitaliers de prophylaxie contre la rougeole. L'Académie de Médecine, sur un rapport du Professeur Léon Bernard, a voté une motion favorable à ce projet et l'Administration de l'Assistance Publique de Paris, sur l'initiative de son Directeur, le docteur Mourier, donna l'exemple : deux laboratoires furent créés : l'un à l'Hôpital Claude-Bernard, et l'autre à l'Hôpital des Enfants-Malades. Ce dernier laboratoire, où furent poursuivies sous notre direction, par des travailleurs de l'Institut d'Hygiène la plupart des recherches que nous venons de résumer, a pu préparer, chaque année, de 4 à 11 litres de sérum et protéger de 600 à 1 100 enfants.

Dans différentes villes françaises et étrangères, des laboratoires de séro-prophylaxie ont été ou vont être organisés sur le même modèle.



LA ROUGEOLISATION ET LA VACCINATION ACTIVE CONTRE LA ROUGEOLE

Quelque intérêt que présente la séro-prophylaxie de la rougeole, son action est forcément limitée. L'emploi de cette méthode contribue à diminuer la mortalité par rougeole, mais seule l'immunisation active peut aider à vaincre cette maladie.

Après avoir fait, en collaboration avec M. Pierre Joannon, une étude critique des curieuses tentatives de rougeolisation, auxquelles ont eu recours plusieurs hardis novateurs dans le cours du XVIIIe et du XIXe siècles, nous avons entrepris sur ce sujet des recherches personnelles.

Avec la collaboration de Mme K. Papp (de Szeged) et de M. Cros-Decam, aidé par M. R. Berheim et M. R. Broca, nous avons recherché systématiquement les effets que produisent l'inoculation à l'enfant de doses minimes de sang virulent de rougeoleux.

Un premier fait évident résulte de nos nombreuses expériences (près de 3 000 enfants ont reçu ces injections) et nous a permis de les poursuivre si longtemps, c'est leur parfaite innocuité. Nous n'avons pas provoqué la moindre lésion ou réaction locale et, aux doses choisies, nous n'avons jamais provoqué la rougeole ou aggravé une rougeole que certains enfants, inoculés par nous, incubaient.

Un second fait résulte de nos milliers d'injections, c'est que l'effet produit par une dose définie est toujours identique. Ceci revient à dire que la quantité de virus réparti dans le torrent circulatoire du rougeoleux est suffisamment fixe ou varie dans des conditions telles qu'en prélevant le sang dans des conditions à peu près analogues, on possède une dilution pratiquement constante du virus morbilleux.

Un troisième fait important que montrent nettement nos recherches et qui découle du précédent, c'est que l'intensité ou mieux le nombre des réactions observées est fonction de la quantité de sang virulent que l'on injecte, puisque, comme nous allons le voir, on peut établir une échelle de doses d'antigène à laquelle correspond une échelle de réactions, allant de la simple modification dans la formule sanguine des globules blancs, jusqu'à la réalisation d'une rougeole franche qu'ont provoquée certains auteurs (Hiraishi et Okamoto, qui nous ont précédé d'ailleurs dans cette voie).

Le plus intéressant des effets produits par l'inoculation d'une dose minime de sang virulent de rougeoleux réside dans une modification particulière de la formule sanguine : cette modification dans la teneur des globules blancs et dans la formule leucocytaire est voisine de celle que l'on observe dans la rougeole naturelle.

Lorsque nous avons entrepris ces études, nous avions l'espoir de déterimner, par l'injection d'une dose minime de virus morbilleux, une réaction inoffensive, et comme invisible, mais cependant protectrice, parce que capable d'éviter ultérieurement ou d'atténuer la rougeole naturelle, due à une contamination spontanée. Les faits n'ont pas été conformes à notre attente. Néanmoins l'organisme de l'enfant est profondément modifié dans le sens de l'immunité.

On peut, en effet, accoutumer l'organisme à l'injection de doses progressivement croissantes de virus, et rendre l'enfant insensible à une dose qui, chez un sujet neuf, déterminerait à coup sûr, une rougeole normale. Un enfant ainsi prémuni par des injections de doses croissantes de virus est-il protégé vis-à-vis d'une contamination naturelle? Nous le croyons, mais nous ne pouvons pas dès à présent, malgré le grand nombre de nos expériences, trancher d'une façon catégorique cette question délicate.

Nous avons voulu, par ailleurs, obtenir un antigène à la fois plus pur et plus riche que le sang total du rougeoleux. Nous inspirant des études de Ch. Nicolle et de ses collaborateurs sur le typhus exanthématique, nous avons inoculé le plasma du sang recueilli en milieu citraté, et notamment cette partie du plasma située

au-dessus des hématies où s'accumulent les globules blancs et les globulins et où, dans le typhus exanthématique, le virus est particulièrement abondant.

Pour rendre la méthode à la fois plus pratique et plus certainement inoffensive, nous avons également procédé à l'injection de ce plasma additionné de formol. L'injection de plasma formolé ne provoque ni réaction hématologique, ni clinique.

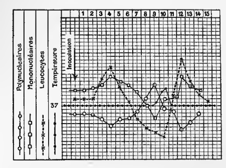


Fig. 8. — Effets de l'inoculation à un enfant sain d'une dose minime de sang virulent de rougeoleux.

Forts de nos premières séries d'expériences, nous avons publié nos résultats en France et nous les avons signalés au cours de Conférences, où nous avions été prié d'exposer nos recherches sur la rougeole, à Leyde (sous les auspices des Amis de l'Université de cette ville), et à Londres (au Cours international d'Hygiène organisé par le Comité d'Hygiène de la Société des Nations).

III

LA SCARLATINE

La réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. Vaccination active et sérothérapie.

Traitement de la scarlatine par les injections de sérum de convalescent. Étude à propos d'une observation personnelle. En collaboration avec M. Jean Paraf. *Paris Médical*, nº 4, 4 novembre 1922.

La réaction de Dick et l'immunisation active contre la scarlatine. *Presse Méd.*, nº 22, p. 353, 18 mars 1925.

Notre expérience sur la réaction de Dick et sa valeur au point de vue de l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henri Bonnet, Mmes O. Vulpesco, et K. Papp. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. L, p. 476-485, 19 mars 1926.

Note à propos d'une communication de M. Jean Paraf : La réaction de Dick au cours de la rougeole. *Soc. Méd. des hôpitaux de Paris*, t. L, p. 508, 19 mars 1926.

Études et réflexions sur la réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine. Premier mémoire. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henri Bonnet, Mmes Papp et Vulpesco. *Annales de Médecine*, 1926, t. I, nº 5, p. 457.

Valeur pour le diagnostic et le traitement de la scarlatine d'un sérum préparé suivant les principes de G.-F. et G.-H. Dick. Mode de préparation et titrage du sérum. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, t. LI, p. 138-145, 11 février 1927.

La dose de toxine à utiliser pour la réaction de Dick. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henri Bonnet. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 244.

L'épreuve de Dick au cours de la scarlatine. Virage de la réaction. Établissement

de l'immunité. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 764.

Variations dans le pourcentage des sujets présentant une réaction de Dick positive. Influence de l'âge et du milieu. Immunisation occulte contre la scarlatine. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henri Bonnet. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVI, p. 246.

Localisation précoce de l'érythème morbilleux sur la zone cutanée, où a été pratiquée une intradermo-réaction de Dick. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 36.

Disparition temporaire de la réaction de Dick sous l'influence de diverses éruptions cutanées. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henry Bonnet. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 104.

Réaction de Dick et dosage de l'antitoxine contenue dans le sérum. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy. *Soc. de Biol.*, 1927, t. XCVII, p. 214.

Les découvertes récentes sur l'étiologie, la prophylaxie et le traitement de la scarlatine. En collaboration avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy. *La Gazette Médicale de Paris*, 15 mai 1927, p. 259-263. — *Pédiatrie pratique*, nº 23, p. 210, 15 août 1927.

La réaction de Dick et la scarlatine. Deuxième mémoire. En collaboration avec MM. Maurice Lamy et Henri Bonnet. *Annales de Médecine*, 1928, t. I, nº 1, p. 22.

Thèse.

Maurice Lamy. — **La réaction de Dick et l'immunité vis-à-vis de la scarlatine.** *Thèse de Paris*, 1927.

Les travaux de G. F. et G. H. Dick ont constitué le point de départ de nos recherches sur la scarlatine. Dès les premières publications des deux médecins de Chicago, nous avons été frappé de leur originalité et convaincu de leur intérêt. A dire vrai, longtemps avant eux, beaucoup de chercheurs, notamment en Angleterre Klein, en France André Bergé, en Russie Gabrichewsky et ses collaborateurs avaient soutenu l'origine streptococcique de la scarlatine ou tenté d'en arrêter les épidémies par la vaccination. Marmorek et surtout Moser avaient traité la maladie à l'aide d'un sérum antistreptococcique. Mais, en raison de leur inefficacité, cette sérothérapie était assez rapidement tombée en désuétude et, au moment où G. F. et

G. H. Dick reprirent sur de nouvelles bases l'étude de la scarlatine, la théorie de l'origine streptococcique de la maladie était dans tous les pays, et particulièrement en France, en plein discrédit.

Dès le début, cependant, nous nous sommes attaché à vérifier les assertions des auteurs américains, et en particulier à étudier la valeur de la réaction proposée par eux comme indicateur de la réceptivité vis-à-vis de la scarlatine. Pouvait-on, en injectant dans le derme une minime quantité de filtrat streptococcique, distinguer les sujets réceptifs des réfractaires? C'est le problème que nous avons cherché à résoudre. Nos premiers essais n'ont pas été couronnés de succès. Au bout de plusieurs mois, après avoir fait un nombre considérable d'injections, utilisé des filtrats d'origines très variées et modifié à plusieurs reprises notre technique, il nous était encore impossible d'avoir une opinion motivée sur la valeur de la réaction de Dick. Aussi étions-nous assez enclins à partager la scepticisme général. Nous avons pensé cependant qu'il fallait peut-être rendre responsables de nos échecs répétés non pas la méthode elle-même, mais les difficultés pratiques de son application. C'est alors que la générosité de la fondation Rockefeller a permis à l'un de nos collaborateur, M. Maurice Lamy de séjourner aux États-Unis pendant plusieurs mois et, y travaillant sous la direction de G. F. et G. H. Dick, de s'initier à la technique exacte de la réaction. Nous avons pu alors, en collaboration avec lui et avec M. Henri Bonnet, reprendre dans de meilleures conditions, l'étude de cette question. Nous avons ensuite recherché quels recours les procédés de laboratoire pouvaient fournir au clinicien pour le diagnostic de la scarlatine. Un peu plus tard, nous nous sommes attaqué au problème de l'immunisation active et passive contre la scarlatine et à celui de la sérothérapie de cette maladie.

RÉACTION DE DICK

Les recherches que nous avons entreprises sur la réaction de Dick ont été poursuivies pendant plusieurs années; après avoir vérifié la valeur des travaux des auteurs américains et assuré notre confiance en leur méthode sur une base solide, nous avons apporté une contribution originale à cette question en proposant certaines modifications d'ordre technique, en précisant les modifications de la réaction au cours de la scarlatine et celles que lui font subir diverses éruptions cutanées, en étudiant l'influence de l'âge et du milieu sur le pourcentage des sujets réceptifs, en établissant les conditions de l'immunisation spontanée occulte contre la scarlatine, enfin, en montrant l'existence d'une relation assez étroite entre les réactions cutanées à la toxine et la quantité d'antitoxine contenue dans le sérum, en établissant enfin la possibilité d'un dosage de l'immunité.

La simple confirmation de la valeur de la réaction a exigé un travail considérable. En effet, pour pouvoir apprécier cette valeur, il était indispensable de pratiquer des injections intradermiques de toxine, chez un très grand nombre de sujets, afin de voir si la maladie atteignait exclusivement les individus ayant réagi positivement. C'est seulement après avoir pratiqué plusieurs milliers d'injections et après un recul de plusieurs années que nous avons pu avoir sur la question une opinion personnelle. Notre expérience a été très favorable à la méthode. Sur les milliers d'enfants que nous avons étudiés, 25 de ceux que nous avons pu suivre ont contracté la scarlatine. Parmi ces 25, 23 avaient donné une réaction positive, donc devaient être considérés comme réceptifs. Deux fois seulement nous avons vu la scarlatine éclater chez des enfants dont la réaction avait été négative, mais ces deux échecs peuvent être mis sur le compte d'une défaillance de la technique originale à laquelle nous avons proposé ensuite un remède.

Nous avons également vérifié, en pratiquant un très grand nombre de réactions, que les sujets ayant eu autrefois la scarlatine et que les convalescents de la maladie donnaient presque toujours une réponse négative.

En ce qui concerne la valeur même de la réaction comme indicateur de la réceptivité à la scarlatine, notre expérience poursuivie depuis trois ans nous permet donc de confirmer les travaux américains et nous pensons que les contempteurs de cette méthode n'ont pas employé une technique sûre et ont conclu trop vite à la faillite d'un procédé, qu'ils n'ont pas su utiliser correctement.

Si dans l'ensemble, nos recherches nous ont permis de confirmer les travaux de G. F. et G. H. Dick, elles nous ont montré cependant que la méthode n'était pas absolument parfaite, et nous ont incité à la modifier légèrement.

Nous avons, en effet, proposé d'injecter une dose double de celle proposée par G. F. et G. H. Dick. Cette dose n'est pas excessive car, en l'utilisant, on n'obtient pas de réactions positives chez les sujets présumés immunisés, c'est-à-dire, chez les convalescents de scarlatine; en la substituant à la dose ordinaire, on n'élève pas sensiblement le pourcentage des sujets qui donnent une réaction positive. Enfin, elle paraît être un bon indicateur de l'immunité vis-à-vis de la maladie : depuis que nous l'utilisons, nous n'avons jamais vu la scarlatine éclater chez un sujet ayant réagi négativement à cette dose.

Nos recherches nous ont permis d'affirmer, après G. F. et G. H. Dick, que l'épreuve proposée par eux a une signification biologique précise. Chez un sujet dont la réaction cutanée est positive, on ne constate pas de substance neutralisante, d' « antitoxine » dans le sérum. Inversement, à une réaction négative correspond la présence dans le sérum d'une certaine quantité d'antitoxine.

Il nous a semblé intéressant de préciser ces données. Nous avons cherché s'il existait un parallélisme assez précis entre la résistance plus ou moins grande du

derme à la toxine, et la plus ou moins grande quantité d'antitoxine contenue dans le sérum.

Nous avons vu ainsi que la résistance de la peau à une dose Dick correspond sensiblement à la présence de 20 unités antitoxiques par centimètre cube de sérum. Le parallélisme entre les réactions cutanées et humorales d'un individu donné n'a rien qui doive surprendre. Mais jusqu'à présent, il ne semble pas que l'on ait cherché à l'étudier avec précision. Cette appréciation quantitative est cependant d'un certain intérêt théorique. Elle n'est pas non plus dépourvue de valeur pratique.

***

L'immunité vis-à-vis de la scarlatine constitue un problème complexe et bien des points, demeurés obscurs après les travaux de G. H. et G. H. Dick demandaient à être éclaircis.

Dès le début de nos recherches, nous avons été frappé de constater combien était variable le pourcentage des sujets qui, après une injection de toxine, donnaient une réaction positive. Nous avons étudié quels étaient les facteurs qui faisaient varier ce pourcentage et précisé le rôle de l'âge, du milieu, etc.

Ces modifications dans la réaction, c'est-à-dire dans la réceptivité des sujets, s'expliquent par un contact occulte avec le virus de la scarlatine : nouvel exemple d'immunisation spontanée occulte contre une maladie infectieuse. A ce point de vue, comme à beaucoup d'autres, il faut rapprocher la scarlatine de la diphtérie.

Nous avons étudié la réaction de Dick au cours de la scarlatine. Nous avions précédemment constaté que pratiquement, la scarlatine ne survenait que chez des sujets dont la réaction était positive et que, d'autre part, tous les convalescents, ou à peu près tous, réagissaient négativement.

A quel moment cette réaction devient-elle négative? A quelle date s'établit l'immunité? Existe-t-il un parallélisme entre le « virage » de la réaction cutanée et l'apparition de l'antitoxine dans le sérum? Tels sont les différents points que nous nous sommes attachés à éclaircir.

Certains auteurs américains, tel A. Zingher, avaient avancé que la réaction était positive dans 98 p. 100 des cas environ pendant les cinq premiers jours de la maladie. Nous avons fait des constatations absolument opposées. Deux fois sur trois, la réaction observée dès le début de la maladie, le lendemain ou le surlendemain de l'éruption, était déjà négative. Cherchant à interpréter ce phénomène, nous avons montré qu'il n'existait à cette date dans le sérum des malades aucune trace d'antitoxine, celle-ci n'apparaissant en général que vers la fin de la deuxième semaine. La constatation, au début de la maladie, d'une réaction négative, n'a par conséquent aucune valeur spécifique; elle ne traduit pas le moins du monde l'immunisation

de l'organisme. Nous avons montré qu'il s'agit en l'espèce, d'une modification dans les possibilités réactionnelles de la peau après une éruption. Ce « virage » de la réaction sous l'influence de l'exantbème scarlatineux n'est aucunement spécifique. Le même phénomène se reproduit chez un grand nombre d'enfants après un exanthème morbilleux. Nous l'avons également constaté chez un enfant atteint d'un érythème actinique généralisé.

Ces recherches et ces constatations nous ont permis d'affirmer que, contrairement à ce qui a été avancé par un certain nombre de médecins, l'épreuve de Dick ne peut aucunement servir au diagnostic des érytbèmes scarlatiniformes. Mais elles nous permettent de dire que la constatation, si fréquemment faite, d'une réaction négative dès le début de la scarlatine n'affaiblit en rien la valeur de la réaction proposé par G. F. et G. H. Dick.

Nous avons étudié l'influence de divers facteurs non spécifiques sur la réaction de Dick. Nous avons constaté que, si l'injection de sérum de cheval ne modifiait pas cette réaction chez un sujet déterminé, par contre, on pouvait voir une réaction positive devenir négative après l'injection d'une certaine quantité de sérum humain, pourvu que celui-ci contienne une quantité appréciable d'antitoxine.

Enfin, à plusieurs reprises nous avons constaté une localisation précoce de l'érythème morbilleux sur la zone cutanée où nous avions pratiqué quelques jours auparavant une intradermo-réaction de Dick. Nous avons rapproché ces constatations du fait qu'une éruption de rougeole très fréquemment apparaît plus précocement en un point du tégument qui les jours précédents a présenté un exantbème (C. Pirquet) ou un érythème actinique (Woringer et Tassovatz).

IMMUNISATION CONTRE LA SCARLATINE

Dès la découverte par G. F. et G. H. Dick de la toxine du « streptococcus scarlatinae » on pouvait espérer obtenir, par l'administration de cette toxine, l'immunisation artificielle d'un organisme réceptif à la scarlatine. G. F. et G. H. Dick, en fait, ont avancé qu'à la suite d'injections sous-cutanées de cette toxine, à condition que l'administration en fût faite à doses convenables et progressivement croissantes, l'organisme acquérait l'immunité. Nous avons également entrepris l'étude de cette question. La toxine que nous avons utilisée contenait 35 000 doses cutanées ou « doses Dick » par centimètre cube. Notre expérience nous a montré que pour obtenir l'immunisation d'un sujet déterminé, immunisation dont rend compte le « virage » de la réaction de Dick, des doses relativement élevées étaient nécessaires. Nous avons vérifié également que, pour éviter les accidents, il fallait les répartir sur un assez grand nombre d'injections.

Les doses préconisées au début de leurs recherches par G. F. et G. H. Dick puis par A. Zingher se sont avérées à nos yeux manifestement insuffisantes.

Nous avons tenté d'immuniser contre la maladie trois groupes d'enfants. Le nombre total des sujets soumis par nous aux injections de toxine a été de 274. Chez 224 d'entre eux la réaction de Dick est devenue négative après les cinq injections de toxine.

Quel que soit l'intérêt de cette méthode d'immunisation anti-scarlatineuse, elle présente, il faut le reconnaître, un certain nombre d'inconvénients dont le principal consiste dans le nombre élevé des injections nécessaires. Aussi cherchons-nous actuellement à la modifier.

PRÉPARATION ET UTILISATION D'UN SÉRUM ANTISCARLATINEUX

Le traitement de la scarlatine à l'aide d'un sérum antistreptococcique, abandonné depuis un certain nombre d'années, a été récemment repris aux États-Unis, à la suite des travaux de A. R. Dochez et de G. F. et G. H. Dick.

Grâce au bienveillant appui de MM. les docteurs Roux, et Louis Martin, grâce à la précieuse collaboration de MM. G. Ramon et Loiseau, nous avons pu, avec MM. Henri Bonnet et Maurice Lamy, préparer, les premiers en France, un sérum antiscarlatineux.

En utilisant une technique voisine de celle préconisée par G. F. et G. H. Dick, nous avons pu obtenir un sérum dont les propriétés biologiques sont très comparables à celles que présente le sérum préparé en Amérique. Ce sérum contient en moyenne, avant toute concentration, 10 000 doses neutralisantes par centimètre cube. Sa teneur en antitoxine est par conséquent égale ou supérieure à celle de la plupart des sérums préparés en Amérique et en Europe.

Notre expérience personnelle est encore trop restreinte pour que nous puissions avoir une opinion légitime sur la valeur de la sérothérapie dans la scarlatine. Néanmoins, après avoir observé un certain nombre de cas, nous croyons pouvoir conclure que le sérum est efficace lorsqu'il est employé précocement, aux doses que nous avons définies, dans les formes toxiques de la maladie.

Ce sérum peut également être utilisé dans un but prophylactique. En injectant 10 à 15 centimètres cubes de sérum, à un sujet réceptif, on voit sa réaction cutanée devenir négative et on constate en même temps l'apparition d'antitoxine dans le sérum.

Ce sérum peut en outre rendre des services pour le diagnostic entre la scarlatine et les érythèmes scarlatiniformes, car l'injection intradermique d'une faible quantité de ce sérum provoque l'extinction locale de l'éruption dans le cas de scarlatine

légitime (phénomène de Schultz-Charlton). Nous continuons à l'heure actuelle, à poursuivre des recherches sur le sérum antiscarlatineux; notamment, grâce à la collaboration de M. G. Ramon, nous procédons à des essais de titration du sérum par la méthode de la floculation.

L'Institut Pasteur de Paris délivre actuellement aux services hospitaliers et aux médecins praticiens le sérum préparé avec les toxines que nous lui fournissons (avec MM. Henri Bonnet et Lamy) et qui peut être employé soit pour le diagnostic de la scarlatine, soit pour la prévention, soit pour le traitement des formes malignes de la maladie. L'Institut Pasteur délivre également la toxine que nous préparons et titrons (avec MM. H. Bonnet et M. Lamy) et qui est destinée à la réaction de Dick.

Nous avons appliqué déjà à plusieurs reprises, dans des asiles, des écoles, des patronages, des centres de placement d'enfants, les méthodes de prophylaxie qui résultent de ces études et pu chaque fois enrayer des épidémies de scarlatine.

Préparant actuellement sur la prophylaxie de la scarlatine un travail d'ensemble destiné à fournir un rapport à une réunion d'Experts du Comité d'Hygiène de la Société des Nations, pour profiter en commun des résultats acquis, nous nous sommes mis en contact avec les Instituts étrangers, spécialisés dans la préparation des sérums et avons pu obtenir pour notre collaborateur, M. M. Lamy, le moyen, grâce à la fondation Rockefeller, de procéder à une enquête sur la préparation et le titrage de sérum antiscarlatineux en Hongrie, Yougoslavie, Allemagne et Pologne.

IV

ENDOCARDITE MALIGNE A ÉVOLUTION LENTE

Un cas d'endocardite maligne à évolution lente. *Société Médicale des Hôpitaux,* 30 novembre 1917, p. 1207, et 15 février 1918, p. 163.

L'endocardite maligne à évolution lente. *La Presse Médicale,* 8 novembre 1917.

L'endocardite maligne à évolution lente (anatomie pathologique et bactériologie). *La Presse Médicale,* 17 décembre 1917.

Formes cliniques particulières de l'endocardite maligne à évolution lente. *Paris Médical,* 19 octobre 1918, p. 308.

L'endocardite maligne à évolution lente. *Revue de Médecine,* 1919, n°s 2, 3, 4, 5.

A propos de la communication de MM. Daniel Routier et Walser sur la difficulté du diagnostic de certaines endocardites lentes infectieuses. *Société Médicale des Hôpitaux,* 25 mai 1923, t. XLVII, p. 746.

Thèse.

J. Debré-Debat-Ponsan. — **Symptômes de l'Endocardite maligne à évolution lente.** Paris, 1918.

Grâce à l'esquisse de Jaccoud, aux études de W. Osler, et à celles plus récentes du professeur Vaquez et d'un certain nombre d'auteurs étrangers, l'endocardite maligne à évolution lente commençait à être bien connue, quand nous en avons fait une étude complète. Nous avons insisté sur la fréquence de ce redoutable mal, et de fait, cette maladie est bien souvent observée aujourd'hui où elle est exactement diagnostiquée. Nous avons mis en lumière quelques-uns de ses caractères importants : au point de vue clinique, nous avons montré l'insidiosité du début, l'importance des fluxions articulaires, des anévrismes artériels multiples, de la splénomé-

galie parfois énorme, de la pâleur extrême des malades, nous avons décrit avec détails les différentes modalités d'éruptions cutanées, nous avons précisé la médiocre valeur des signes d'auscultation cardiaque, mis en lumière certaines particularités de l'évolution, la fatalité du pronostic, la mort fréquente par hémorragie cérébrale ou méningée. Nous avons isolé certaines formes cliniques : forme hémorragique, forme douloureuse, forme latente à terminaison foudroyante, forme fruste, forme rhumatismale à type de rhumatisme chronique douloureux, forme mentale. Nous avons indiqué les éléments essentiels du diagnostic clinique, montré, en particulier l'intérêt, à ce point de vue, des hématuries histologiques.

Les lésions caractéristiques sont : une endocardite purement végétante, le plus souvent orificielle et aussi pariétale, localisée le plus souvent à l'oreillette gauche, des altérations vasculaires bien spéciales (artérites emboliques oblitérantes, anévrismes d'origine embolique), des lésions rénales (néphrite thromboglomérulaire), des infarctus viscéraux multiples non suppurés et enfin des hémorragies cérébrales ou cérébro-méningées, liées à des ruptures d'anévrysmes encéphaliques. Nous avons contribué à établir le rôle exclusif du streptocoque, comme agent pathogène de la maladie et discuté les caractères particuliers du streptocoque, isolé dans ces cas : ce germe se rapproche de certains streptocoques parasites des cavités naturelles de l'homme.

Il est bien établi aujourd'hui que l'endocardite maligne à évolution lente n'est pas une intéressante rareté clinique, mais, en réalité, une maladie bien définie, ayant ses lésions anatomiques propres, ses caractères cliniques, son évolution toujours identique, son agent pathogène particulier, et une terminaison mortelle inéluctable.

V

LA TUBERCULOSE DE L'ENFANCE ET SA PROPHYLAXIE

Nos études sur la tuberculose, qui tiennent une grande place parmi nos travaux personnels, forment un faisceau de recherches aussi cohérentes que possible, toutes orientées vers la prophylaxie antituberculeuse. On connaît le mouvement des idées en ce domaine. A la suite des recherches de Behring, des efforts de Grancher, le but essentiel en matière de prophylaxie antituberculeuse est de protéger l'enfant, de « sauver la graine » comme disait Grancher.

C'était surtout pour des raisons inéluctables de technique (ne pas grever, dès le début, son œuvre de difficultés, insolubles à l'époque) que Grancher ne fit commencer son action prophylactique qu'à partir de quatre ans. Mais c'était aussi parce qu'on avait moins conscience à ce moment de l'extrême fréquence et de la gravité des contaminations du tout jeune âge. Nos travaux poursuivis avec M. Léon Bernard ont été de ceux qui ont contribué à démontrer que commencer la lutte seulement après quatre ans, c'est le plus souvent arriver trop tard, alors que le mal est déjà consommé. Pour éviter à l'enfant la tuberculose qui le guette dès le berceau, il faut le protéger aussitôt après sa naissance.

La seconde idée à laquelle nous nous sommes attaché, c'est l'importance de la contagion. Du point de vue de l'hygiéniste en action, la contagion représente le facteur de beaucoup le plus important. Devant tout cas de tuberculose non seulement du nourrisson mais aussi du grand enfant, l'enquête peut et doit dépister la personne malade responsable du contact infectant. Non seulement c'est le contact avec un tuberculeux qui crée la maladie, mais c'est la quantité de bacilles absorbés qui est le facteur essentiel du mode évolutif et par conséquent du pronostic. Nous ne méconnaissons nullement le caractère de rigueur trop mathématique que nous avons donné à certaines règles issues de ce principe, mais, pour la pratique, une certaine précision et une certaine simplicité ne sont pas sans rendre des services.

Le début de nos recherches sur la tuberculose remonte à de nombreuses années. Les premières d'entre elles ont été commencées dans le service de notre regretté

maître, le professeur Landouzy, pendant notre internat et notre clinicat, puis dans les services de MM. Netter et Trihoulet à l'hôpital Trousseau, en collaboration avec M. Ribadeau-Dumas.

Depuis cette époque, les problèmes difficiles soulevés par ce fléau social n'ont pas cessé de nous préoccuper. Dès lors, la plupart de nos travaux ont été poursuivis dans le service et le laboratoire du professeur Léon Bernard, à l'hôpital Laënnec, à ses côtés et avec sa collaboration, puis avec l'aide de plusieurs de nos élèves. Un certain nombre d'autres recherches ont été entreprises à l'Hôpital des Enfants-Malades, dans le service de notre regretté maître le docteur Méry, que nous avons eu l'honneur de suppléer pendant près de quatre années.

Nos travaux ont largement bénéficié des conditions privilégiées d'observation où nous nous sommes trouvé. La plus grande partie de nos documents et de nos moyens de travail, en effet, ont été fournis par la Crèche de l'Hôpital Laënnec, qu'en 1919, au lendemain de la guerre, avec le Pr Léon Bernard, nous avons complètement réorganisée, réalisant un type spécial de crèche de prophylaxie anti-tuberculeuse, imité depuis dans différentes villes et en différents pays. L'action de cette crèche a été bientôt prolongée par une œuvre privée créée à l'instigation du Pr Léon Bernard, l'Œuvre du Placement Familial des Tout-Petits, à la fondation et au fonctionnement de laquelle nous avons pris et prenons toujours part. Cette crèche est réservée aux nourrissons issus de mère ou de père tuberculeux et ayant été plus ou moins longtemps en contact avec ces derniers; dès leur entrée ils sont séparés rigoureusement de leur parent malade, lui-même hospitalisé dans une autre salle. Cette cessation du contact infectant nous permet d'en mesurer exactement la durée et d'en suivre ultérieurement les effets cliniques et biologiques. L'Œuvre du Placement Familial des Tout-Petits reçoit, jusqu'à l'âge de quatre ans, des nourrissons issus de parents tuberculeux; les uns, séparés par nos soins avant la contamination; les autres, ayant subi un contact infectant et ne présentant qu'une forme latente ou curable de la maladie.

Ce double dispositif, qu'avec le Pr Léon Bernard nous avons contribué à créer, est, comme on le voit, un précieux outil de travail scientifique et d'étude spéculative. Mais c'est aussi un faisceau cohérent de réalisations pratiques, qui tiennent maintenant dans l'ensemble de notre armement antituberculeux une place d'une certaine importance.

L'exposé de nos recherches comporte les chapitres suivants : l'hérédité tuberculeuse; le rôle de la contagion dans l'étiologie de la tuberculose de la première enfance; la période antéallergique; les phases de début de l'infection tuberculeuse chez le nourrisson; la forme floride et les formes évolutives curables; la lésion initiale de la tuberculose du nourrisson; l'étiologie de la tuberculose dans la deuxième enfance. Nous exposerons ensuite les recherches poursuivies au laboratoire sur la période

antéallergique, la surinfection tuberculeuse, la bacillémie tuberculeuse, les conditions de la sérothérapie, et la réaction de l'antigène.

HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSE

Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. En collaboration avec M. Marcel Lelong. *Annales de Médecine*, 1925. — 1er mémoire : *La contamination pauci bacillaire*, t. I, nº 3, p. 209; 2e mémoire : *l'hérédité de terrain* t. I, nº 6, p. 601; 3e mémoire : *L'enfant issu de parents tuberculeux séparé avant la contamination. La mortalité*, t. II, nº 4, p. 256; 4e mémoire : *L'enfant issu de parents tuberculeux séparé avant la contamination. Sa croissance, sa résistance aux maladies*, t. II, nº 5, p. 347.

Les enfants issus de mères tuberculeuses. En collaboration avec M. Lelong. *Congrès de Lausanne*, août 1924.

Le nourrisson issu de parents tuberculeux. En collaboration avec M. Louis Laplane. *Le Nourrisson*, 1922, p. 249.

Sur le poids des enfants nés de mère tuberculeuse. (A propos de la communication de M. Vignes.) *Soc. de Biol.*, 1924, t. I, p. 682.

Que doit-on penser de l'hérédité tuberculeuse? *Revue de phtisiologie médico-sociale*, mai 1925, nº 3.

Thèse.

Marcel Lelong. — **L'enfant issu de parents tuberculeux : étude critique de l'hérédité tuberculeuse.** Paris, 1924-1925.

Pour établir les bases d'une prophylaxie rationnelle, il convient tout d'abord de délimiter exactement le champ de l'hérédité tuberculeuse.

On connaît la complexité du problème et l'on sait quelle importance non seulement l'opinion publique, mais encore l'opinion médicale, éduquée par les maîtres de la génération précédente, reconnaissent à l'hérédité, n'abandonnant « l'hérédité de graine » que pour faire jouer un rôle important à l'hérédité de terrain, malgré la protestation d'un certain nombre de pédiatres et d'accoucheurs.

L'enfant issu de parents tuberculeux. — Pour apporter notre contribution à l'important problème de l'hérédité tuberculeuse, nous avons pu avoir recours à l'observation clinique de l'enfant issu de parents tuberculeux, séparé dès la naissance ou avant la contamination post-natale, élevé à la campagne, loin de tout

contact bacillaire. Seule cette méthode en quelque sorte expérimentale, qui n'a jamais été employée avant nous, peut éliminer avec certitude la cause principale des erreurs de nos devanciers : la contagion familiale précoce. Nous avons pu avec la collaboration de M. Marcel Lelong, apporter ainsi des documents nouveaux qui éclairent certaines parties du problème. Cette expérience humaine n'est possible que grâce au dispositif de prophylaxie anténatale qu'ont réalisé ensemble les P^rs Léon Bernard et Couvelaire, à la crèche de l'Hôpital Laënnec et à l'Œuvre du Placement Familial des Tout Petits.

Parmi les enfants que nous avons étudiés dans ces conditions, il faut établir deux catégories : 1° L'une est faite des mort-nés, des prématurés, des enfants qui meurent dans les premières semaines; ces morts sont-elles à inscrire au compte de l'hérédité tuberculeuse? 2° L'autre est formée d'enfants qui vivent; comment s'élèvent-ils alors, comment se fait leur croissance, que vaut leur résistance? En un mot, retrouvons-nous chez eux une trace, perceptible pour le clinicien, de leur « hérédité tuberculeuse »?

Nous avons vu, tout d'abord, que la mortalité chez ces enfants était souvent due à des causes de mort fréquentes dans les premières semaines de la vie et qui sont sans rapport avec la tuberculose; mais dans d'autres cas, la mort précoce du nourrisson était en apparence inexplicable. Devant la pauvreté de signes cliniques révélés pendant la vie, et surtout le caractère négatif des résultats de l'autopsie, il est impossible de formuler, de prime abord, une explication satisfaisante. Ce sont ces faits que nous avons appelés provisoirement « morts inexpliquées » : que le Pr Couvelaire a minutieusement étudiés et que nous avons aussi, avec M. Lelong, examinés de près. Chez les nouveau-nés qui succombent à ce syndrome de dénutrition progressive sans troubles digestifs avérés, que le Pr Couvelaire a appelé « syndrome de dénutrition progressive sans lésion », nous avons multiplié les enquêtes. Chez tous ces enfants, la cuti-réaction tuberculinique pratiquée à diverses reprises s'est toujours montrée négative de la naissance à la mort. L'étude anatomique et histologique des viscères prélevés à l'autopsie s'est montrée complètement négative. Les organes de 15 nourrissons décédés ont été inoculés à 200 cobayes (foie, rate, ganglions, poumons, bile, sang du cœur, sérosités péritonéales) jamais nous n'avons pu déterminer chez l'animal de lésions tuberculeuses. Nous avons inoculé à des cobayes le sang du cordon de 10 femmes tuberculeuses : aucun des animaux n'a présenté à l'autopsie de lésions tuberculeuses.

Ces résultats négatifs gardent leur valeur et n'ont pas été renversés par les recherches ultérieures, dérivant de la découverte des « formes filtrantes ». La nature de ces formes acido-résistantes reste inconnue; jusqu'ici elles se sont montrées incapables de créer des lésions, même histologiques, constantes. Personne n'a pu démontrer leur pouvoir pathogène; de même, leur pouvoir hypertoxique n'est

qu'une hypothèse; la constatation de ces germes chez l'enfant, né d'une mère tuberculeuse est d'un très grand intérêt, mais ne fournit pas encore une explication satisfaisante des morts inexpliquées. La mortalité des nouveau-nés, issus de mères tuberculeuses, séparées dès la naissance, ne nous semble pas relever spécifiquement de la tuberculose maternelle; il n'y a pas de rapports précis entre l'état de la mère et celui de l'enfant; et les conditions artificielles d'élevage résultant de la séparation d'avec la mère et de la vie collective dans une crèche hospitalière (suppression de l'allaitement maternel, privation des petits soins maternels, insuffisance d'isolement) nous paraissent jouer le rôle essentiel.

***

De l'observation clinique des enfants séparés rigoureusement à la naissance et suivis jusqu'à leur cinquième année nous avons pu conclure : la tuberculose pulmonaire peut être une cause d'accouchement prématuré. Cependant, seules les tuberculoses avancées, fébriles, très évolutives au moment de la grossesse sont des causes de prématuration. Quant il naît viable, le prématuré peut se développer normalement.

Le poids de naissance des enfants issus de tuberculeux est très voisin de celui des enfants issus de parents sains, comme nous l'avons vu avec L. Laplane. Lorsque le père est tuberculeux, le poids de naissance de l'enfant est normal. Lorsque la mère est tuberculeuse, le poids de naissance de l'enfant est normal, si l'état général de la mère est bon; il est inférieur à la normale quand l'état général de la mère est altéré. La tuberculose ne retentit sur le poids de l'enfant que dans la mesure où elle altère les conditions générales de nutrition de la mère; elle agit avant tout comme une cause banale de débilitation.

A la naissance, l'enfant issu de tuberculeux ne présente pas plus fréquemment que les autres de malformations ou de dystrophies congénitales. Il croît et se développe comme un enfant sain, placé dans les mêmes conditions de milieu.

Pendant les douze à dix-huit premiers mois, l'évolution pondérale est le plus souvent inférieure à la normale. Cette hypotrophie légère et momentanée est surtout liée aux difficultés de l'allaitement artificiel chez un enfant séparé de sa mère et confié à une nourrice. Elle cesse après le dix-huitième mois, dès que l'alimentation, exclusivement lactée, si délicate à régler, a fait place à un régime plus large, plus facile à manier. Après cet âge, tous ces enfants sont de poids normal et souvent supérieur à la normale.

Comme nous l'avons établi avec M. Lelong, l'étude comparée du poids et de la taille (rapport pondéro-statural, index de croissance) montre que l'enfant issu de tuberculeux n'a pas, en général, une taille disproportionnée à son poids. Ce rapport n'est négatif que transitoirement pendant les premiers mois, fait qui est dû à l'hypo-

trophie d'origine alimentaire que nous avons signalée. La résistance aux maladies de l'enfant, issu de parents tuberculeux, est normale. Cet enfant n'est pas plus souvent malade que les autres : quand il est malade, il ne meurt pas plus souvent; les infections ont, chez lui, leur forme et leur évolution normales.

L'enfant issu de parents tuberculeux, préservé de la contagion post-natale, ne devient pas tuberculeux; point essentiel, sa cuti-réaction tuberculinique reste indéfiniment négative.

A l'égard de la tuberculose acquise, il ne semble pas présenter de réceptivité anormale; aucun fait ne nous permet de démontrer qn'il ait reçu de ses parents une immunité.

Sans doute, le problème de l'hérédité tuberculeuse est bien loin d'être résolu. Chaque génération de médecins le posera sans doute en des termes nouveaux, mais on peut dire, dès à présent, que dans un programme d'action prophylactique contre la tuberculose, il ne faut réserver aucune place à l'hérédité tuberculeuse.

***

Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. Concentration ou réactivation au niveau du placenta. En collaboration avec M. Lelong. *Soc. de Biol.*, 1924, 6 décembre 1924, p. 1242.

Les anticorps tuberculeux au cours de la tuberculose du nourrisson. En collaboration avec M. Lelong. *Soc. de Biol.*, 20 décembre 1924, p. 1383.

Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. En collaboration avec M. Marcel Lelong. *Paris Médical*, 3 janvier 1925.

L'intérêt biologique considérable qu'offre la transmission de la mère à l'enfant des anticorps tuberculeux, leur influence possible sur la croissance et la pathologie de l'enfant issu de parents tuberculeux, nous ont engagé à en reprendre l'étude, déjà très avancée grâce aux recherches de M. Calmette et Mlle Rosenkrantz, de MM. Ribadeau, Dumas, Cuel et Prieur, de M. Cookes. Nous avons pu ainsi, non seulement contrôler la réalité du passage des sensibilisatrices, mais encore préciser certaines modalités de leur apparition et de leur évolution. Nous avons pu énoncer les conclusions suivantes : 1° Le passage des anticorps tuberculeux (sensibilisatrices) de la mère à l'enfant par le placenta est un fait certain et très fréquent; 2° Ce passage n'est pas une filtration simple; le placenta n'est pas un organe passif. Tantôt il arrête ces anticorps totalement ou partiellement; tantôt il concentre ces anticorps, les faisant apparaître dans le sang du cordon à un taux qui est supérieur à celui des anticorps en circulation chez la mère ou même les faisant apparaître dans

le sang du cordon alors qu'on ne pouvait les mettre en évidence dans le sang maternel. Le placenta joue donc, suivant les cas, un rôle variable soit de rétention, soit au contraire de concentration ou d'activation. Cette fonction de concentration ou d'activation du placenta n'a pas, à notre connaissance, été signalée, avant nous, en ce qui concerne les anticorps tuberculeux. 3° Les anticorps tuberculeux légués par la mère au nouveau-né ne persistent pas dans le sang du nourrisson : leur quantité décroît progressivement et rapidement pendant les huit ou dix premières semaines, pour devenir nulle vers le troisième mois de la vie. 4° La disparition de ces anticorps maternels est un phénomène automatique, qui n'est en rapport ni avec une infection tuberculeuse transmise, ni avec la présence d'une réaction tuberculinique. Elle n'est pas influencée par l'apparition ultérieure d'une infection tuberculeuse acquise; elle se fait de la même façon, que le nourrisson soit bien portant ou malade, qu'il doive vivre ou qu'il doive mourir. 5° Chez le nourrisson, l'infection tuberculeuse acquise ne déclanche pas immédiatement l'apparition d'anticorps tuberculeux : ce n'est qu'exceptionnellement et tardivement que le nourrisson est capable de fabriquer lui-même ces anticorps. En résumé, le passage de la mère à l'enfant des anticorps tuberculeux prouve qu'une propriété humorale est transmise, mais l'étude plus serrée de ce phénomène démontre aussi que cette propriété disparaît toujours et disparaît promptement. Du point de vue de l'hérédité tuberculeuse, ce fait est d'interprétation difficile, car la signification de ces anticorps est absolument inconnue. En tout cas, ils n'ont aucune influence sur la destinée de l'enfant, puisqu'ils disparaissent aussi bien chez l'enfant qui survit que chez l'enfant qui succombe.

***

LE ROLE DE LA CONTAGION ET LES LOIS DE LA PROPHYLAXIE

Prophylaxie de la tuberculose du nouveau-né. Communication à la *Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris*, 8 janvier 1923, p. 199-204.

La prophylaxie de la tuberculose à l'âge pré-scolaire. Rapport à la *Conférence Internationale contre la tuberculose de Bruxelles*, 11-13 juillet 1922. *Revue de Phtisiologie*, 1922, n° 5.

L'infection tuberculeuse du nourrisson et sa prophylaxie. En collaboration avec le Pr Léon Bernard. *Annales de Médecine*, t. XIII, n° 5, mai 1923, p. 391-420.

La prophylaxie de la tuberculose du nourrisson. *Gazette médicale de Nantes*, 1er mai 1923, p. 3-24.

Les modes d'infection et les modes de préservation de la tuberculose chez les enfants du premier âge. En collaboration avec le Pr Léon Bernard. *Revue d'Hygiène*, novembre 1920, p. 662.

Les modes d'infection et les modes de préservation de la tuberculose chez les enfants du premier âge. En collaboration avec le Pr Léon Bernard. *Académie de Médecine*, 5 octobre 1920.

La prophylaxie de la tuberculose chez le nourrisson par le placement familial. En collaboration avec le Pr Léon Bernard. *Comptes rendus Académie de Médecine*, 15 mai 1923.

Thèse.

Jacques Émile-Zola. — **But et organisation d'une crèche hospitalière de prévention antituberculeuse. Paris, 1921.**

L'hérédité jouant un rôle négligeable dans la pratique, il nous restait à examiner comment s'opérait la contagion, quelles étaient ses conditions, et enfin, d'une connaissance précise de son déterminisme, il fallait déduire les moyens d'action prophylactique.

Nous avons par nos études faites en collaboration avec le Pr Léon Bernard contribué, avec d'autres auteurs français et étrangers, à dégager les notions fondamentales suivantes :

1° *Constance et caractère familial du contact avec un sujet tuberculeux.* — Toutes les fois que le médecin se trouve en présence d'un nourrisson atteint de tuberculose, ou simplement porteur d'une réaction tuberculinique positive, il peut et doit, d'une manière constante, retrouver le sujet contaminateur, l'adulte cracheur de bacilles. Nous n'avons jamais rencontré une seule fois, dans les milieux où nous observons, l'infection du nouveau-né par l'ingestion d'un lait de vache infecté.

L'agent responsable se trouve en général dans le milieu familial. Dans la grande majorité des cas, c'est la mère ou la nourrice, c'est-à-dire la personne qui, donnant ses soins à l'enfant, est en contact intime et permanent avec lui; moins fréquemment, c'est le père; plus rarement un parent plus éloigné; de toute façon c'est une personne qui vit dans le milieu familial. Nous avons pu mener une telle enquête à propos de plusieurs centaines de nourrissons tuberculeux. Nous avons insisté sur la facilité relative avec laquelle se faisait cette enquête : en effet le nouveau-né n'est en contact qu'avec un nombre fort limité de personnes.

Ainsi donc, la contagion est toujours familiale et le plus souvent causée par

la mère. On pouvait se demander comment se réalisait cette contagion maternelle et si l'allaitement maternel n'en était pas responsable. Mais la plupart des recherches sur la présence du bacille tuberculeux dans le lait de la mère ont abouti à des constatations négatives; et dans la majorité de nos observations cliniques la contamination s'est réalisée sans qu'il y ait allaitement maternel. En réalité la mère est dangereuse parce que c'est avec elle qu'est réalisé au maximum l'intimité du contact, et l'allaitement n'aggrave cette situation que parce qu'il augmente encore les occasions de contacts plus étroits.

2° *Extrême réceptivité du nouveau-né.* — M. Landouzy, M. Comby, M. Kuss, M. Marfan, M. Hutinel et différents auteurs étrangers ont déjà réagi avec force contre la prétendue rareté de la tuberculose avant un an. Nous avons plus particulièrement montré l'extrême réceptivité du nouveau-né à la contagion en indiquant par des exemples saisissants qu'à cet âge de la vie un contact même éphémère peut suffire à créer une tuberculose grave et mortelle.

Nous avons plus spécialement étudié à ce point de vue cinq observations d'enfants, nés de mères tuberculeuses dans des services d'accouchement parisiens et qui n'ont eu de contact avec leur mère que pendant leur court séjour dans les Maternités. Le contact a été peu intime dans la plupart de ces cas; tous ces nourrissons sont morts en quelques mois tuberculeux. Dans un de nos cas une tuberculose mortelle fut consécutive à un contact intime pendant une journée. De pareils faits prouvent à l'évidence que pour éviter la contagion par la mère tuberculeuse, la séparation doit être exigée dès la naissance; de plus cette séparation doit être absolue. On sait qu'à la Clinique Baudeloque, le Pr Couvelaire, en partant des mêmes principes, a réalisé une séparation telle que les enfants issus de mères tuberculeuses qui accouchent dans son service ne sont jamais tuberculisés. Nous avons pour beaucoup d'entre eux renouvelé pendant des mois et des années, avec le Pr Léon Bernard les examens cliniques et les cutiréactions, qui sont toujours demeurées négatives.

3° *Distinction entre les contacts importants et les contacts discrets.* — Nous avons insisté sur une troisième notion fondamentale, à savoir la distinction capitale qu'il faut faire, du point de vue de leurs effets pathogènes, entre les contacts importants, avec des sujets richement bacillifères, qui créent la maladie, l'infection évolutive et mortelle, et les contacts discrets, avec des sujets pauvrement bacillifères, qui (sauf dans certaines conditions particulières) créent l'infection peu évolutive ou simplement latente.

4° *Les lois de la prophylaxie antituberculeuse du nourrisson.* — L'étude d'un nombre considérable d'observations de nourrissons tuberculeux dans lesquelles

notre enquête étiologique a pu préciser exactement les modalités de la contagion, des expériences conduites parallèlement au laboratoire nous ont montré que, chez le nourrisson comme chez le cobaye, la gravité de la maladie est surtout liée à la dose infectante. Cette donnée générale sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse est aujourd'hui bien connue; mais, grâce aux possibilités que nous avons eues de préciser dans chaque cas particulier les facteurs en présence, d'ailleurs réduits à un petit nombre dans le milieu privilégié où nous avons observé, nous avons pu avec le Pr Léon Bernard dégager les lois qui régissent le phénomène de la contagion tuberculeuse chez le nourrisson et montré que ces lois peuvent être utilisées pour formuler les règles pratiques de la prophylaxie.

I. *Loi de l'âge.* — Le contact entre l'agent de contagion et le nourrisson a d'autant plus de chance d'être infectant et de provoquer une évolution grave qu'il s'est exercé plus près de la naissance. A une dose donnée, l'enfant sera d'autant plus sensible qu'il sera plus jeune ou si l'on veut, de poids moins élevé. Nous rentrons ainsi dans les conditions communes du laboratoire où l'on tient compte de la dose du microbe et du poids du sujet infecté pour fixer la déterminisme de l'expérience.

Notre conception a été pleinement confirmée par les constatations de l'éminent phtisiologue américain Allen K. Krause, qui a montré qu'il était inutile de faire appel à une sensibilité spéciale de l'organisme du nouveau-né et que tout revenait à une question de rapport entre la dose de bacilles inoculés et le poids de l'enfant.

II. *Loi de la durée du contact.* — Plus un contact est prolongé, plus la tuberculose est grave. Après six mois de contact continu, il est exceptionnel que l'enfant ne soit pas contaminé; un contact éphémère a toute chance de donner une forme floride ou faiblement évolutive (sauf s'il s'agit d'un nouveau-né).

III. *Loi de la « puissance » du contact.* — La durée du contact n'est pas le seul élément à considérer, car toutes les sources de contagion ne sont pas comparables. Il faut faire une grande part à la contagiosité de l'agent infectant.

D'autre part, à contagiosité égale, il faut tenir un très grand compte de l'intimité plus ou moins grande des rapports entre le sujet contaminant et le nourrisson. Il est évident, et l'expérience confirme, que les contacts les plus infectants sont réalisés par la mère et la nourrice, c'est-à-dire par les personnes s'occupant le plus de l'enfant. Dans le même ordre d'idées, il faut tenir compte des précautions prophylactiques qu'a pu prendre, ou non, l'entourage de l'enfant, dans le cas où les risques de contagion sont connus.

IV. *Loi de la durée de la période antéallergique.* — Quand on peut fixer, grâce à certaines conditions d'observation, la durée de cette période antéallergique, dont

nous parlerons plus loin, cette durée représente le critérium le plus solide, sur lequel on peut baser l'évolution de la tuberculose.

Chez le nourrisson, comme chez le cobaye, la gravité de la tuberculose est inversement proportionnelle à la durée de la période antéallergique, elle-même d'autant plus longue que la dose infectante est plus faible.

V. *Loi de la durée de la survie après cessation du contact.* — Enfin il est une dernière loi, à la vérité moins sûre que les précédentes et qui souffre des exceptions, mais dont l'exactitude est suffisante pour que son utilisation ait un certain intérêt pratique. Elle concerne la durée de la survie après cessation du contact. En principe, tout enfant, ayant survécu six mois après la cessation du contact, a échappé définitivement à une évolution mortelle. On peut même, sans augmenter très sensiblement les chances d'erreurs, abaisser ce délai à six semaines. Une pratique de près de sept années, comme nous l'avons vérifié par une revue critique des observation de plus de 300 enfants, faite avec M. Marcel Lelong et M[lle] Odier, a confirmé la valeur de ces lois.

Ce sont elles qui servent de guide au P[r] Léon Bernard et à nous-même dans le triage des nourrissons avant leur admission à l'Œuvre du Placement Familial des Tout-Petits; c'est à leur valeur que sont dus en partie les bons résultats de cette œuvre.

ÉTUDES CLINIQUES

Le diagnostic de la tuberculose du nourrisson. *La Médecine*, 1921, n° 8, p. 626.

Dans nos études cliniques nous avons insisté sur certains éléments qui complètent les descriptions classiques (Marfan, Hutinel, Comby, Combe, Hamburger). On ne saurait trop mettre en lumière 1° la latence clinique de la tuberculose même évolutive du nourrisson : pendant longtemps le nourrisson tuberculisé conserve un état général satisfaisant; il ne faut pas compter sur des réactions thermiques bruyantes, sur des signes cliniques nets avant la période des accidents évolutifs terminaux. D'où l'importance véritablement essentielle de la cuti-réaction tuberculinique et de la radiologie. La cuti-réaction doit être pratiquée en série et les signes radiologiques eux-mêmes sont parfois difficiles à interpréter; avec d'autres auteurs, nous avons particulièrement insisté sur la difficulté qu'il y a à connaître la signification des ombres hilaires, normales ou pathologiques.

2° Nous avons aussi insisté avec force sur la fréquence, peu soupçonnée jusqu'à ces dernières années, des formes à évolution favorable. Ces formes se groupent selon deux types que nous avons spécialement décrits : la forme floride de la tuberculose du nourrisson, et les formes évolutives curables.

LE DÉBUT DE LA TUBERCULOSE HUMAINE

Étude clinique du début de la tuberculose humaine. En collaboration avec M. Laplane. *Presse Médicale*, 2 février 1924, nº 10.

Le début de la tuberculose humaine. La période antéallergique de la tuberculose. Pénétration silencieuse du bacille tuberculeux dans l'organisme du nourrisson. En collaboration avec M. P. Jacquet. *Annales de Médecine*, 1920, t. I, nº 2, p. 122-137.

Thèse.

André Thévenot. — **Contribution à l'étude du début de la tuberculose pulmonaire chez le nourrisson.** Paris, 1920.

Grâce au milieu privilégié où nous avons pu observer, grâce aussi à la technique que nous avons préconisée des cuti-réactions tuberculiniques répétées en série, nous avons pu saisir les premiers signes cliniques qui accompagnent la première réaction tuberculinique positive. Ces signes traduisent véritablement le début clinique de la tuberculose chez l'homme.

Cette invasion de la tuberculose est particulièrement sournoise. On a bien décrit en effet sous le nom de « tuberculose de première invasion » certains faits, à vrai dire exceptionnels, de tuberculose aiguë donnant l'impression de correspondre à une infection massive, terrassant un organisme neuf, en particulier chez des nègres ou des individus récemment transplantés (Metchnikoff, Tarassevitch et Burnet, Calmette, Borrel). En réalité, dans nos pays, pour dépister le début vrai de la tuberculose, il faut remonter à l'enfance et même au premier âge; c'est ce que nous avons eu la chance de pouvoir faire avec M. Laplane.

Chez le nourrisson, à partir du moment de la contamination, commence la période d'incubation, que nous avons dénommée et que tout le monde appelle aujourd'hui *période antéallergique* de la maladie. Nous avons montré, par des expériences de laboratoire aussi bien que par des observations cliniques, que cette période a une durée variable et que cette durée varie suivant l'intensité et la gravité du contage; d'une façon plus précise, sa durée est inversement proportionnelle à la dose de bacilles absorbés.

Chez l'enfant, sa durée, selon les cas, va de quinze jours à quatre mois. Cette phase est rigoureusement latente. Pour le praticien, la notion de la période antéallergique, est un fait primordial à considérer. Nous avons pu montrer, en effet, qu'en prenant au hasard parmi les nourrissons de moins d'un an, ayant eu un

contact avec une personne tuberculeuse, un sur cinq est en période antéallergique et présente de ce fait une cuti-réaction négative : l'erreur de diagnostic ne peut être évitée qu'à la condition de savoir qu'à cet âge de la vie et dans ces circonstances une seule cuti réaction négative n'a pas de valeur; on ne peut éliminer la tuberculose que si elle a été répétée plusieurs fois dans un délai de quatre mois.

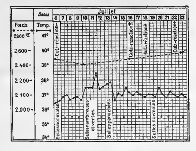


Fig. 9. — Rou... (Roger). Invasion de la tuberculose chez un nourrisson âgé d'un mois, contaminé par un contact discret avec une mère très contagieuse. Invasion caractérisée par une fièvre de quatre jours, une légère chute du poids et des troubles digestifs.

En pratique, pour être mesurée, la période antéallergique nécessite des conditions spéciales d'observation. L'appréciation du moment de la contamination peut être délicate. Cependant, plus souvent qu'on ne le croirait *a priori*, on peut, chez le nourrisson, déterminer la date approximative à laquelle il a été infecté. Quant à la date d'apparition de la première réaction tuberculinique positive, grâce à la pratique des cuti-réactions en série hebdomadaire, elle peut être fixée exactement à quelques jours près : il suffit d'en épier l'apparition.

A la période antéallergique succède la période d'invasion de la maladie. Cette invasion est marquée essentiellement par l'éclosion de la première réaction tuberculinique positive. Cette réaction peut être le seul signe. Toutefois, nous avons vu qu'une observation minutieuse pouvait très souvent déceler l'apparition simultanée de quelques signes cliniques. Ce sont surtout de légers troubles de l'état général : fièvre, perte de poids, troubles digestifs, auxquels peuvent s'ajouter quelques symptômes thoraciques légers; la toux manque rarement; il s'y associe inconstamment des signes physiques, stéthacoustiques et des signes radiologiques traduisant la lésion pneumo-ganglionnaire initiale.

Bientôt ces manifestations symptomatiques cessent et une nouvelle phase latente

s'établit, période de rémission dont la durée dépend de la gravité de la maladie. Dans les formes sévères cette rémission n'est que de quelques semaines, rarement de quelques mois; la fièvre se rallume, la tuberculose reprend son évolution par poussées successives jusqu'au stade terminal et à la mort. Dans les cas plus heureux, où l'enfant a été légèrement contaminé, la brève période d'invasion passée, la croissance se poursuit normalement (forme floride de la tuberculose du nourrisson) ou bien le nourrisson, tout en ne présentant aucun signe de tuberculose évolutive, se développe moins bien qu'un enfant sain (formes dystrophiques de la tuberculose du nourrisson).

Quoi qu'il en soit, la discrétion des phénomènes cliniques, qui témoignent de l'invasion du bacille tuberculeux dans l'organisme du tout petit, explique bien avec quelle facilité ce début passe, le plus souvent, inaperçu.

LA FORME FLORIDE DE LA TUBERCULOSE DU NOURRISSON

La forme floride de la tuberculose du nourrisson. En collaboration avec M. P. Joannon. *Annales de Médecine*, t. XI, nº 4, avril 1922, p. 320-337.

Thèse.

M. Aboulker. — **La forme floride de la tuberculose du nourrisson.** *Thèse de Paris*, 1922.

Sous le nom de forme floride nous avons, avec M. P. Joannon, décrit une forme de la tuberculose du nourrisson qui ne se révèle que par le caractère positif de la réaction tuberculinique. Il s'agit de nourrissons chez qui la cuti-réaction positive coexiste avec tous les attributs cliniques et radiologiques d'une bonne santé, se maintenant telle pendant six mois au moins. L'infection tuberculeuse est et reste entièrement latente et c'est pour bien caractériser l'aspect de bonne santé de ces enfants que nous avons proposé, pour cette forme, le nom de forme floride.

Sa connaissance présente au point de vue du pronostic pratique de la tuberculose du nourrisson un grand intérêt. Sa fréquence apparaît de jour en jour plus grande; nous estimons qu'elle représente au moins le tiers du nombre total des cas de tuberculose du nourrisson. Cette forme clinique répond à des conditions étiologiques très précises : elle résulte d'une contamination pauvre en bacilles. L'étude du mode de contagion montre en effet un ou plusieurs des facteurs suivants : courte durée du contage, peu d'intimité du contact, faible contagiosité du contaminateur, précautions prises par lui pour limiter la contagion. Le sujet contaminant est plus souvent un père, un parent éloigné, parfois même un voisin, et non la mère.

La période antéallergique est longue, plus longue que jamais, supérieure à six semaines. Les signes de la période d'invasion sont nuls ou particulièrement discrets. C'est dans ce cas surtout qu'il faut une extrême minutie, une surveillance attentive, quotidienne pour les dépister. Quand ils s'affirment, ils sont éphémères, et très vite tout rentre dans l'ordre. En somme, comme l'a dit le Pr Marfan, l'infection aboutit d'emblée à la guérison : la forme floride est la forme curable d'emblée. L'examen clinique des poumons, et des aires ganglionnaires, la radiographie sont pratiquement négatives; seule la cuti-réaction traduit la présence du bacille dans l'organisme et nous avons montré dans ces cas, le caractère fortement positif de cette réaction.

Le guérison en pareil cas est durable : le pronostic dans les années qui suivent la contamination est très bon.

Avec M. Lelong et Mlle Odier, nous avons pu observer 180 nourrissons atteints de ce type de tuberculose avant dix-huit mois; la plupart de ces enfants ayant été suivis jusqu'à l'âge de quatre ans, certains même (13) jusqu'à l'âge de sept ans. Parmi eux, 21 seulement ont été atteints ultérieurement de manifestations de tuberculose évolutive ce qui correspondrait à une morbidité tuberculeuse de 11,6 p. 100. Sur ces 21 cas, 16 ont été suivis de mort, ce qui donnerait une mortalité de 8,33 p. 100. Si l'on tient compte du délai d'inactivité de six mois que nous réclamons dans la définition même de la forme floride, la plupart des décès s'étant produits moins de six mois après la séparation, nous n'avons observé que trois décès sur ces 180 nourrissons, soit une mortalité de 1,6 p. 100 seulement. En général la croissance de ces enfants s'est faite normalement, leur habitus extérieur ne présente aucune anomalie, aucun stigmate dystrophique. Ils n'ont pas fait preuve à l'égard des maladies du jeune âge d'une résistance amoindrie. En particulier, la rongeole ni la coqueluche, fréquemment constatées parmi eux, n'ont pas eu, à l'égard de l'infection tuberculeuse latente, l'influence fâcheuse qui leur est généralement attribuée. On peut donc dire que le pronostic de la forme floride est généralement bon dans les années qui suivent la contamination tuberculeuse.

Les formes évolutives curables de la tuberculose des nourrissons.

Un cas de tuberculose du nourrisson à début marqué par des manifestations cliniques, radiologiques, étiologiques et à évolution bénigne, grâce à l'isolement précoce. En collaboration avec M. Léon Bernard. *Société Médecine des Hôpitaux*, Paris, 1920, t. XLIV, p. 1650.

Développement et avenir des nourrissons tuberculisés et élevés en placement familial surveillé à la campagne. En collaboration avec M. Lelong et Mlle Odier. *Gazette Médecine de Paris* (sous presse).

Thèses.

M[lle] Elisabeth Odier. — **Les formes curables de la tuberculose du nourrisson; les règles du pronostic.** Paris, 1927, Arnette, édit.

M[me] Laplane de Sèze. — **De la splénopneumonie tuberculeuse dans la petite enfance.** Paris, 1927, Arnette, édit.

Dès 1920, avec le P[r] Léon Bernard, nous avons rapporté un des premiers cas de tuberculose évolutive du nourrisson ayant abouti à la guérison et dépeint, à ce propos, les traits essentiels d'une poussée évolutive de primo-infection curable.

En 1919, M. Ribadeau-Dumas avait insisté sur les « réactions péri-tuberculeuses » du poumon de l'enfant, plus tard, M[lle] H. Eliasberg et Neuland avaient décrit les « infiltrations épi-tuberculeuses chroniques ». M. Woringer, M. Armand Delille, MM. Dufourt et Sédaillan ont repris cette étude. Ces faits sont à rapprocher de la splénopneumonie de Grancher (splénopneumonie tuberculeuse de la petite enfance). Avec M. Lelong et M[lle] Odier, nous avons tracé de ce syndrôme un tableau d'ensemble, à l'aide de 28 observations appartenant à ce type, et contrôlées par la prise de clichés radiographiques en série. Nous ne croyons pas qu'il existe jusqu'à présent dans la littérature de publications sur ce sujet basées sur une pareille série de faits.

Nous nous appuyons, pour définir ces formes, sur leurs deux caractères cliniques essentiels : d'une part la notion d'une poussée évolutive génératrice de lésions cliniquement et radiologiquement avérées, d'autre part la notion d'une évolution favorable avec régression des ombres radiologiques. Le terme de « forme évolutive curable » ne préjuge rien de ce que nous ne connaissons pas encore. L'étude clinique et radiologique complète de la poussée évolutive initiale et de la période de régression ne saurait être résumée ici.

La cuti-réaction au cours de la tuberculose évolutive mortelle du nourrisson. En collaboration avec M. Laplane. *Revue de la Tuberculose*, 4 août 1922.

Avec M. Laplane nous avons suivi l'évolution de la cuti-réaction tuberculinique, au cours de la tuberculose évolutive du nourrisson. Chez l'adulte, beaucoup d'auteurs (Wolf-Eisner, Léon Bernard, Sergent, Jousset) admettent l'existence d'un cuti-pronostic : les réactions fortes se voient chez les tuberculeux résistants, alors qu'au contraire, les réactions faibles ou nulles indiquent une poussée grave. Or, 1° Chez les nourrissons atteints d'une tuberculose mortelle, la cuti-réaction reste positive jusqu'à la mort ou jusqu'à la période agonique dans la plupart des cas : la cuti-réaction ne faiblit pas et garde le même caractère jusqu'à la fin. 2° La

forme anatomo-clinique de la tuberculose évolutive n'est pas responsable de cette différence entre les cas d'abolition et les cas de persistance de la cuti-réaction tuberculinique. 3° La persistance d'une cuti-réaction positive va de pair avec la belle apparence, l'aspect floride du nourrisson; l'anergie terminale accompagne le mauvais état général, la chute pondérale terminale, l'hypothermie ultime. L'enfant vigoureux et bien nourri, s'il a été infecté par une dose de bacilles tuberculeux trop élevée, meurt, avec la persistance d'une cuti-réaction forte, aussi fatalement que l'enfant malingre et mal nourri qui, seul, présente une anergie terminale comme l'adulte.

La calcémie chez l'enfant et particulièrement le nourrisson tuberculeux. En collaboration avec MM. René Goiffon et M. Guyonnaud. *Revue de la Tuberculose*, t. VII, n° 1, février 1926, p. 80-87.

Le résultat de nos dosages ne nous permet pas de conclure à une diminution du calcium circulant dans le sang des enfants tuberculeux.

Pneumothorax tuberculeux chez un nourrisson de trois mois et demi. En collaboration avec M. Louis Laplane. *Société d'études scientifiques de la tuberculose*, 14 janvier 1922.

ÉTUDE ANATOMIQUE

Sur un cas de méningite foudroyante du nourrisson. En collaboration avec M. Ribadeau-Dumas et Mme Wolfromm. *Société de Pédiatrie*, 11 février 1913, p. 96.

La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire. En collaboration avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland. *Société Médicale des Hôpitaux*, 1er mai 1914, p. 789.

Origine intestinale de la tuberculose chez l'homme. En collaboration avec le Pr M. Letulle. *Société Médicale des Hôpitaux*, 27 décembre 1907, p. 1586.

Tuberculose intestinale et mésentérique sans localisation thoracique chez un nourrisson. En collaboration avec M. Triboulet. *Société de Pédiatrie*, mai 1913, p. 257.

L'autopsie de 116 cas de tuberculose chez le nourrisson et l'enfant nous a permis d'apporter, avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland, une contribution nouvelle à l'étude anatomo-pathologique de la tuberculose, où nous avons complété les notions acquises antérieurement et tracé une esquisse histologique des lésions initiales. Nous avons pu ainsi confirmer l'intérêt du chancre d'inoculation pulmonaire (Parrot et Kuss); cette lésion, pendant longtemps, a échappé aux

investigations en raison de son volume, si petit par rapport à celui des lésions ganglionnaires, qui l'accompagnent.

La fréquence de la lésion pulmonaire primitive dans la bacillose du nourrisson et de l'enfant est extrême. Sur nos 116 autopsies, nous avons pu la mettre en évidence 101 fois, soit dans 89,4 p. 100 des cas. Quand elle n'existait pas au niveau du poumon, la lésion d'inoculation, ou bien nous a échappé (2 cas), ou était intestinale (2 cas), ou auriculaire (1 cas). Dans les 7 derniers cas, il était impossible de reconnaître parmi les lésions pulmonaires et intestinales, laquelle était la plus ancienne.

Nous avons du reste publié par ailleurs deux observations de tuberculose d'origine intestinale, intéressantes par leur caractère exceptionnel, l'une étudiée avec M. Triboulet (tuberculose intestinale et mésentérique sans aucune localisation thoracique), l'autre autopsiée et observée avec le Pr M. Letulle : dans ce dernier cas, une tuberculose primitive du cæcum s'était propagée au canal thoracique, qui présentait de remarquables lésions tuberculeuses et avait provoqué ainsi une granulie généralisée mortelle. Pareils faits sont si rares que l'on peut considérer comme exacte pour le nourrisson, la loi que Louis formulait pour l'adulte : pas de tubercule viscéral, s'il n'existe pas de tubercule pulmonaire.

Nous avons étudié avec soin le siège des lésions primitives. La statistique que nous avons établie avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland montre que, lorsqu'il n'y a qu'un seul tubercule d'inoculation, il est localisé : 68 fois à droite et 32 fois à gauche. Certains lobes sont atteints plus souvent que d'autres : le lobe inférieur droit est atteint dans 37,4 p. 100 des cas, le lobe supérieur gauche, dans 18, 7 p. 100 des cas. La localisation apexienne est exceptionnelle. Nous ne l'avons trouvée que 2 fois. La localisation élective du bacille de Koch au niveau du lobe inférieur, plus particulièrement à droite, nous paraît due à l'importance du pédicule bronchique inférieur, et à la direction de la bronche droite inférieure.

Nous avons précisé la situation du nodule primitif dans le lobe lui-même (siège juxta ou sous-pleural, surtout aux points de réflexion de la séreuse). Nous avons insisté sur la fréquence du tubercule hilaire, qui rappelle souvent par sa morphologie un ganglion caséeux : cette lésion a été, dans de nombreux cas, considérée, à tort, comme une adénopathie médiastine primitive.

La lésion initale est le plus souvent unique, cependant on peut trouver plusieurs nodules conglomérés, d'âge identique. Le foyer primitif est variable dans sa morphologie; suivant les cas, la tuberculose est en activité ou en voie de guérison, ou en état d'inertie, et les aspects différents, que présente le tubercule primitif, nous ont paru très intéressants à étudier au point de vue histologique. Nous avons pu classer les 25 cas de tuberculose infantile, que nous avons examinés avec MM. Ribadeau-Dumas et Rolland en quatre groupes : 1° tuberculose récente; 2° tuberculose tendant

vers la guérison; 3° tuberculose guérie et enfin, dans un 4e groupe très particulier, nous avons décrit des lésions liées à un phénomène spécial, la réactivation de la lésion initiale.

L'ensemble de ces constatations permet d'affirmer que la lésion initiale est, anatomiquement, une lésion pneumonique ou broncho-penumonique, et l'étude que nous avons faite justifie la conception de Tripier et de M. Rist sur la pathogénie de la tuberculose.

Lorsqu'un nourrisson succombe à une tuberculose aiguë, la lésion initiale présente des signes de poussée aiguë caractérisée à la fois par une reprise d'activité du foyer primitif et par l'apparition autour de ce foyer de follicules et de granulations tuberculeuses (granulie périfocale); ces granulations paraissent dues à la mise en activité de bacilles tuberculeux, qui sont restés latents jusque-là. Ces lésions correspondraient à une sorte de perte de l'immunité locale ou à une sensibilisation locale, qui précède la dissémination granulique.

L'ÉTIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE DANS LA SECONDE ENFANCE

Essai sur l'étiologie de la tuberculose dans la seconde enfance. En collaboration avec M. Cordey. *Revue française de Pédiatrie.* 1er mémoire, juin 1925, n° 1, p. 16; 2e mémoire, août 1925, n° 2, p. 158.

Thèse.

Fr. Cordey. — Étude sur l'étiologie de la tuberculose dans la seconde enfance. Paris, 1925.

1° *Rôle de la contagion.* — Nous avons établi, à peu près en même temps que M. Armand Delille et que Mlle Eliasberg (dont les publications précédèrent de peu les nôtres), que la contagion directe par la vie en commun avec un tuberculeux contagieux est le facteur essentiel sinon le facteur nécessaire et exclusif de la tuberculose chronique de la deuxième enfance.

Ainsi, lors d'une première série d'enquêtes, sur 230 cas de tuberculose chronique de formes diverses, concernant des enfants de cinq à quinze ans, nous avons trouvé, avec M. Cordey, 74 p. 100 de contacts certains, 18 p. 100 de contacts probables, 8 p. 100 de contacts inconnus.

Si des 230 cas, on défalque les contacts connus, les contacts probables et les contacts inconnus avec tuberculose familiale, il ne reste que 13 cas, où aucune cause ne peut être mise en évidence. Sur ces 13 cas, il y en a 12 pour lesquels les renseignements ont été incomplets.

Sur les 230 cas, il n'en reste donc qu'un seul paraissant d'étiologie absolument obscure. Notre enquête aboutit ainsi à une proportion voisine de 100 p. 100, pour les cas de contagion certaine ou très probable à l'origine de la tuberculose chronique de la deuxième enfance.

Nous avons conduit parallèlement à cette première enquête, une enquête concernant des enfants de cinq à quinze ans atteints d'affections médicales ou chirurgicales diverses, non tuberculeuses et présentant une cuti-réaction positive ou négative. Nous avons ainsi vérifié que 20 p. 100 seulement des enfants à cuti-réaction négative ont été en contact soit d'une façon certaine mais réduite, soit d'une façon douteuse avec un tuberculeux. Cette proportion est infime comparée à celle de l'enquête précédente.

Il était plus important encore de voir dans quelle proportion on trouve une source de contagion certaine auprès de la deuxième catégorie de témoins, comprenant les enfants ne présentant comme unique manifestation tuberculeuse, qu'une cuti-réaction positive. Nous n'avons trouvé que 36 p. 100 de contacts certains avec un tuberculeux contagieux et 16 p. 100 seulement de ces enfants eurent un contact important, prolongé avec le contaminateur. Ce faible pourcentage est d'autant plus suggestif que rien ne nous permet d'affirmer l'innocuité, même provisoire, des contacts certains et prolongés chez ces enfants à cuti-réaction positive, car une longue période latente sépare souvent la date de contamination de celle qui marque le début clinique d'une manifestation tuberculeuse. Il est donc très probable que certaines de ces contaminations massives auront leur conséquences dans un délai plus ou moins éloigné et rentreront, à ce moment, dans le cadre de notre première enquête.

La troisième catégorie de nos témoins est constituée par les collatéraux des enfants tuberculeux, qui ont fait l'objet de notre enquête. Dans 88 familles, nous avons compté 164 enfants, ce chiffre ne concernant que les frères et les sœurs des enfants tuberculeux faisant l'objet de notre enquête; 74 d'entre eux, soit 45 p. 100 en contact avec le contaminateur dans les mêmes conditions et pendant la même durée sont tombés malades ou sont morts de tuberculose certaine. Par contre, 82 enfants des mêmes familles avaient été isolés pour des causes diverses et n'avaient pas subi le même contact. Parmi ceux-ci, 4 seulement tombèrent malades ou moururent de tuberculose (soit 4,8 p. 100).

Par l'étude de ces différents faits, nous pouvons affirmer non seulement le rôle capital de la contagion dans la genèse de la tuberculose infantile, mais même nous pouvons considérer ce rôle comme exclusif : nous avons montré que presque chaque enfant, atteint d'une tuberculose chronique a été en contact prolongé avec un tuberculeux pulmonaire contagieux; une source de contagion analogue ne se trouve qu'exceptionnellement chez les enfants témoins, même chez ceux qui présentent une

cuti-réaction positive. La contamination, due au « bacille de la rue », ne provoque pas de tuberculose chronique évolutive dans l'immense majorité des cas envisagés. Telle est l'intéressante conclusion qu'il nous faut souligner.

Notre enquête montre encore que les dangers de la contagion varient en proportion inverse de l'âge des individus; cette loi, valable pour le nourrisson, l'est également pour le grand enfant. La résistance acquise dépend, croyons-nous, non de l'âge de l'individu, mais de l'ancienneté de son état allergique, c'est-à-dire de l'âge même de sa tuberculose.

2° *Les modalités de la contagion.* — Dans la deuxième partie du travail que nous avons poursuivi avec M. Cordey, nous avons étudié les modalités de la contagion d'abord en général, puis selon les différentes localisations tuberculeuses. Nous avons ainsi constaté la longue durée du contact nécessaire pour qu'un enfant âgé de cinq à quinze ans soit atteint de tuberculose chronique, nous avons vu aussi la variabilité des périodes latentes selon les localisations de la maladie.

ÉTIOLOGIE DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE CLINIQUEMENT PRIMITIVE

Étude sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse cliniquement primitive chez l'enfant de deux à quinze ans. En collaboration avec Mlle Crémieu-Alcan. *Revue française de Pédiatrie*, 1926, t. II, n° 5, p. 604 et *Bulletin Médical*, 21 avril 1926, n° 17, p. 480.

Thèse.

Mlle Crémieu-Alcan. — **Étude de l'étiologie de la méningite tuberculeuse cliniquement primitive chez l'enfant.** *Thèse de Paris*, 1926.

En réalité, la méningite tuberculeuse représente la forme anatomo-clinique la plus fréquente de la tuberculose aiguë de l'enfance : la gravité de la localisation nerveuse cache l'existence de lésions granuliques concomitantes, dont la diffusion extrême est attestée par l'examen macroscopique ou tout au moins microscopique des viscères. Cette étude est donc, dans une grande mesure, celle de la tuberculose aiguë dans la seconde enfance.

Les résultats de cette nouvelle enquête, poursuivie avec Mlle Crémieu-Alcan, dans le même milieu, suivant les mêmes méthodes et avec la même rigueur que les précédentes, aboutissent à des constatations très différentes. Le premier fait révélé par l'enquête est la proportion considérable (64 p. 100) de méningites tuberculeuses ayant atteint des enfants de famille saine. La contagion qui s'est fatalement produite à un moment donné, ne peut donc être qu'extra-familiale. Dans 26 p. 100 des cas,

malgré des enquêtes répétées et minutieuses, la source de l'infection n'a pu être découverte. Ce qui prouve du reste que dans aucun de ces cas, un contact de quelque durée n'a pu nous échapper, c'est que parmi les frères et sœurs ayant vécu avec l'enfant, il n'y a pas un seul cas de tuberculose, alors que toutes les fois où l'origine de la bacillose est connue, les collatéraux sont également atteints. Nous ne nions certes pas, dans ces cas, l'existence du contact avec un adulte contagieux, mais nous pensons que sa brièveté en a rendu la découverte à peu près impossible.

Le second fait important révélé par notre enquête est que dans les cas, où le contact a été dépisté, la durée du contact a été inférieure ou égale à un an. Mais à vrai dire, si le contact est court, il est en général sévère en raison de la gravité de la tuberculose pulmonaire du contaminateur. Enfin non seulement le contact est court et la contamination sans doute intense, mais la durée de la période latente est également peu prolongée : dans 70 p. 100 des cas, le temps compris entre le début du contact et l'éclosion de la maladie est inférieur à deux ans et demi. L'action des facteurs accessoires relevés par de nombreux auteurs (hérédosyphilis, nervosité des parents ou de l'enfant, maladies dites anergisantes) nous a paru très loin d'être démontrée.

ÉTIOLOGIE DE LA MÉNINGITE TUBERCULEUSE CLINIQUEMENT SECONDAIRE

Sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse de la deuxième enfance. En collaboration avec M. Senoze. *Revue française de Pédiatrie*, t. II, nº 6, p. 830.

Thèse.

Robert Senoze. — **Sur l'étiologie de la méningite tuberculeuse survenant dans la seconde enfance.** Paris, 1926.

Chez le grand enfant, la méningite secondaire à une tuberculose antérieure et cliniquement évidente est relativement rare : elle frappe moins de 2 p. 100 des enfants atteints de tuberculose chirurgicale ou pulmonaire. Comparée à la méningite primitive, elle ne représente que 7 p. 100 du total des pie-mérites tuberculeuses de l'enfant. Dans une étude analytique, poursuivie à Paris et à l'Hôpital Maritime de Berck, nous avons essayé de préciser les conditions dont dépend l'état de quiétude relative, où vit l'organisme pendant la lente réparation des lésions osseuses.



Role des causes secondes. — En plus du rôle primordial de la contagion et de ses modalités, d'autres causes peuvent-elles présenter une influence sur le développement des lésions tuberculeuses dans la seconde enfance?

Il ne nous a pas semblé possible d'attribuer un rôle important aux conditions d'hygiène dans lesquelles se trouvent les enfants. Sans doute, la mauvaise hygiène de l'habitation et surtout l'entassement dans des taudis obscurs favorisent la contamination, mais à notre avis le manque d'hygiène prédispose surtout à la tuberculose dans la mesure, où il favorise la contagion. D'autre part l'influence néfaste des maladies anergisantes ne s'est nullement imposée à nous au cours de ces recherches.

LA DISPARITION DES RÉACTIONS TUBERCULINIQUES AU COURS DE LA ROUGEOLE

Sur la cuti-réaction au cours de la rougeole et de la rubéole. En collaboration avec Mme Karola Papp. *Société Biologie*, 5 juin 1926, t. XCV, p. 29.

Recherches sur la disparition de la cuti-réaction tuberculinique positive au cours de la rougeole. En collaboration avec Mme Karola Papp. *Annales de Médecine*, nº 6, 1926, p. 576.

Pour mieux apprécier la signification du phénomène découvert par Preisich et confirmé par Pirquet, à savoir la disparition des réactions tuberculiniques antérieurement positives chez les sujets atteints de rougeole, nous avons entrepris une étude sur la disparition de la cuti-réaction pendant la rougeole et sur sa signification. Nos recherches, poursuivies avec Mme Karola Papp, portent sur 229 enfants, chez lesquels nous avons fait plus d'un millier de cuti-réactions.

Nous avons vu, entre autres faits particuliers, que le facteur dont dépend la persistance, ou la disparition, de la réaction tuberculinique chez les rougeoleux n'est pas représenté par la gravité ou le caractère évolutif de la tuberculose. C'est la gravité de la rougeole, qui joue le plus grand rôle dans la disparition et la réapparition de la faculté de réagir. Il est même probable que l'intensité de l'éruption joue le rôle essentiel. Il ne paraît donc pas légitime de rapprocher ce phénomène de l'action phtisiogène reconnue à la rougeole, et dont on semble avoir exagéré l'importance.

L'ALLERGIE ET LE « TERRAIN TUBERCULEUX »

Sur l'étiologie et la pathogénie des tuberculoses de la seconde enfance : rôle de la contamination massive et prolongée; importance de l'ancienneté de l'allergie. En collaboration avec M. Cordey. *Paris Médical*, 2 janvier 1926, p. 31.

Nous avons essayé d'interpréter les faits révélés par nos enquêtes étiologiques en une sorte de synthèse qui n'est pas uniquement d'ordre spéculatif.

Ainsi que la plupart des auteurs, nous considérons l'allergie comme un état nouveau, grâce auquel l'enfant réagit de façon particulière à la tuberculose et supporte sans dommage des surinfections discrètes; le rôle défensif de l'allergie nous paraît donc indéniable dans la tuberculose de l'homme. Or cette attitude nouvelle n'est pas immédiatement acquise, l'organisme infecté la prend peu à peu, l'accentue avec le temps; une allergie « jeune » ne montre vis-à-vis des surinfections qu'une résistance faible, une allergie « ancienne » se traduit par une résistance d'autant plus forte qu'elle est plus ancienne. L'allergie ou immunité antituberculeuse étant ainsi comprises, ce qui détermine, au moins partiellement la localisation de la tuberculose du grand enfant, ce serait l'ancienneté même de son allergie.

Etant donné des enfants du même âge, telle ou telle forme de tuberculose se développerait suivant que la maladie éclate plus ou moins vite après la contamination. Cette notion de l'ancienneté de l'allergie ne permet donc pas d'expliquer pourquoi une lésion apparaît, mais de formuler l'hypothèse suivante : une tuberculose, évoluant à un moment donné, on pourrait dire : à un âge ou à une étape donnée de la maladie, affecte un type défini et ne peut en affecter un autre. Cette étude va rejoindre les indications que nous donnons plus loin sur l'immunité de surinfection.

L'ADÉNOPATHIE TRACHÉO-BRONCHIQUE

De l'abus du diagnostic d'adénopathie trachéo-bronchique chez l'enfant. *Journal des Praticiens*, nº 39, 1922.

A propos de l'adénopathie trachéo-bronchique non tuberculeuse. En collaboration avec Duhem et Mlle Petot. *Société de Pédiatrie,* 21 avril 1925.

Thèse.

Mlle Claudia Petot. — L'adénopathie médiastine non tuberculeuse chez l'enfant. Étude critique. Thèse Paris, 1928.

Le diagnostic d'adénopathie trachéo-bronchique chez l'enfant est bien souvent porté sans preuve suffisante, ce qui a pour conséquence un diagnostic erroné de tuberculose. En effet, sans nier la fréquence de cette affection et sans méconnaître son influence néfaste sur la santé de l'enfant, nous avons protesté contre la légèreté avec laquelle ce diagnostic est trop souvent basé sur des signes physiques trompeurs et un examen radiologique insuffisamment probant. En réalité le médecin, pour appuyer son hypothèse clinique doit d'abord par l'enquête étiologique et la cuti-réaction tuberculinique s'assurer de la réalité de l'infection tuberculeuse.

D'autre part, on considère volontiers l'adénopathie trachéo-bronchique non

tuberculeuse comme une syndrome morbide défini, dont le diagnostic est fréquemment posé en clinique infantile. Or, nous croyons avoir démontré avec Mlle C. Petot que l'hypertrophie ganglionnaire médiastinale non tuberculeuse n'est pas un syndrome morbide décelable par le clinicien. Les signes physiques invoqués s'observent chez beaucoup d'enfants normaux. Les signes généraux s'expliquent par beaucoup d'autres causes. Les prétendus signes radiologiques résultent trop souvent d'une interprétation erronée des ombres hilaires normales. Enfin, l'étude étiologique ne fournit pas d'arguments suffisants : si les affections pulmonaires aiguës non tuberculeuses peuvent retentir sur les ganglions, l'hypertrophie qu'elles provoquent ne se traduit par aucun signe clinique propre et surtout disparaît, sans laisser de trace, à peu près en même temps que la cause qui lui a donné naissance. De même les maladies infectieuses générales ne paraissent s'accompagner d'adénopathie médiastine que dans la mesure où elles se compliquent de lésions pulmonaires.

ACTION PROPHYLACTIQUE : L'ŒUVRE DU PLACEMENT FAMILIAL DES TOUT-PETITS

Préservation de la tuberculose chez les enfants du premier âge. En collaboration avec le Pr Léon Bernard. *Revue de phtisiologie médico-sociale*, 1921, no 1.

Résultats de la prophylaxie anti-tuberculeuse chez le petit enfant par la séparation d'avec les parents tuberculeux et l'élevage en placement familial. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Marcel Lelong. *Académie de Médecine*, séance du 17 mars 1925; *Presse Médicale*, 18 mars 1925, no 22, p. 345.

Thèse.

Fernand Decoudré. — **L'œuvre du placement familial des tout-petits.** Paris, 1922.

L'Œuvre du Placement familial des Tout-Petits, à laquelle il a été précédemment fait allusion, a été créée en avril 1920 sous l'inspiration du Pr Léon Bernard et la nôtre.

Cette institution tient maintenant une place importante dans l'ensemble de nos institutions anti-tuberculeuses. Elle a mérité cette appréciation du Professeur Calmette : « Il n'en est aucune qui réponde plus exactement à nos conceptions actuelles sur la prophylaxie scientifique de la tuberculose. »

Elle est basée sur l'application au nourrisson du principe de Grancher, c'est-à-dire sur la séparation de l'enfant d'avec ses parents tuberculeux. Mais étant donné le jeune âge des nourrissons, cette application exige des dispositions techniques particulièrement précises (placement des enfants chez des nourriciers surveillés par

un dispensaire de puériculture). Telle est la formule qu'a réalisée cette œuvre. Plus de sept années de fonctionnement en collaboration avec l'Office public d'Hygiène sociale de la Seine, ont fait la preuve de son efficacité, car elle a permis de préserver plusieurs centaines de nourrissons, placés sous le contrôle médical du Pr Léon Bernard et de nous-même.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LA TUBERCULOSE

Notre effort pour essayer d'appliquer, comme on vient de le voir, les données de la biologie à la tuberculose du nourrisson, devait nous conduire à poursuivre, parallèlement aux recherches cliniques, certaines recherches expérimentales.

Ces expériences faites à l'Institut d'Hygiène avec la collaboration de MM. J. Paraf, Dautrebande (de Bruxelles) puis Henri Bonnet et M. Lelong ont tout d'abord porté sur la période antéallergique et la surinfection.

Les phénomènes d'immunité chez le cobaye, sans pouvoir être assimilés à ceux que l'on observe dans l'espèce humaine, sont néanmoins très intéressants à connaître d'un point de vue général.

Période antéallergique.

La période antéallergique de la tuberculose (2e mémoire). Étude critique de la méthode des cuti-réactions en série. En collaboration avec MM. Paraf et Dautrebande. *Annales de Médecine*, 1921, t. I, no 6, p. 443.

La période antéallergique de la tuberculose (3e mémoire). Nouvelles recherches expérimentales et cliniques. En collaboration avec MM. Paraf et Dautrebande. *Annales de Médecine*, 1921, t. I, no 6, p. 454.

La période antéallergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Sa durée varie avec la dose des bacilles injectés. En collaboration avec MM. Paraf et Dautrebande. *Soc. de Biol.*, 1920, t. XXXIII, p. 986.

— Sa durée varie suivant la voie d'inoculation. En collaboration avec MM. Paraf et Dautrebande. *Soc. de Biol.*, 1920, t. XXXIII, p. 1025.

— Sa durée chez la femelle pleine et chez le cobaye nouveau-né. En collaboration avec MM. Paraf et Dautrebande, *Soc. de Biol.*, 1920, t. XXXIII, p. 1068.

P. Jeannet. — **L'anergie au cours de la gestation et de la puerpuéralité.** Thèse Paris, 1920.

Tout d'abord, avec MM. Paraf et Dautrebande, nous avons, confirmant et complétant les études de Hamburger et Toyokufu, Onaka, Rőmer et Joseph, constaté

que, dans des conditions définies d'expérience, la durée de la période antéallergique, dans la tuberculose du cobaye, était inversement proportionnelle à la dose de bacilles injectés. Cette expérience est à rapprocher des notions qui ont été rappelées plus haut à propos de la période antéallergique dans la tuberculose du nourrisson.

En second lieu, la date d'apparition de la première intradermo-réaction positive à la tuberculine coïncide avec l'apparition d'une induration perceptible au doigt au niveau du point d'inoculation.

Les cobayes injectés par voie péritonéale, réagissent dans les mêmes délais que les cobayes injectés sous la peau. Mais il n'en est pas de même pour les cobayes injectés par voie cardiaque. Dans ce cas on observe un retard manifeste par rapport aux animaux qui ont été inoculés par voie sous-cutanée. Dans le cas d'inoculation par voie cardiaque, non seulement un grand nombre de bacilles sont immédiatement éliminés par la bile et les urines, mais encore chaque viscère ne reçoit qu'un nombre de bacilles très inférieur à la dose totale injectée à l'animal : l'édification et le développement de la lésion sont plus lents qu'au niveau du tissu sous-cutané (qui a reçu la dose infectante totale) et l'état allergique met aussi plus de temps à s'établir.

Nous avons aussi étudié l'influence, que peut avoir sur la durée de la période antéallergique, la grossesse et l'âge de l'animal en expérience. La grossesse, tout au moins à la fin de son évolution, provoque, chez la femelle tuberculisée, un retard dans l'apparition de la sensibilité à la tuberculine, malgré la formation à la date normale d'une lésion au point d'inoculation. Par contre, chez le cobaye nouveau-né, la sensibilité à la tuberculine peut apparaître dans les mêmes délais que chez le cobaye adulte et coïncide avec la première manifestation perceptible de la lésion locale au point d'inoculation.

Ces sortes de règles concernant la durée de la période antéallergique d'une part et d'autre part la formation simultanée des anticorps dans les humeurs et des lésions anatomiques autour du bacille ont, par leur caractère trop absolu, soulevé quelques critiques, notamment de la part de M. Calmette et de ses collaborateurs. La discussion sur les interprétations des phénomènes observés n'est pas close.

La surinfection expérimentale.

Surinfection chez le cobaye tuberculeux. Résistance des animaux tuberculeux à la surinfection pratiquée par voie cardiaque. En collaboration avec M. J. Paraf. *Soc. de Biol.*, 1920, t. LXXXIII, p. 1598.

Surinfection du cobaye tuberculeux avant et après l'établissement de l'état allergique. En collaboration avec M. Henri Bonnet. *Soc. de Biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 449.

Diminution rapide du nombre des bacilles dans le sang circulant, après surinfection par voie cardiaque. En collaboration avec M. Paraf. *Soc. de Biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 15.

La surinfection tuberculeuse expérimentale; immunité de réinfection; immunité de surinfection. En collaboration avec M. Henri Bonnet. *Journal Médical français*, septembre 1922, nº 9, p. 393.

Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculation de filtrats de cultures de bacille tuberculeux humain (présentation d'animaux). En collaboration avec MM. Lelong et Henri Bonnet. *Soc. de Biol.*, 4 décembre 1926, p. 1425, t. XCV.

Avec M. J. Paraf, nous avons étudié la surinfection tuberculeuse en éprouvant par une injection intra-cardiaque des animaux déjà inoculés par voie sous-cutanée. Notre expérience met en lumière, une fois de plus, l'extraordinaire résistance du cobaye tuberculeux vis-à-vis de la surinfection, même lorsqu'on choisit un mode d'épreuve aussi sévère que l'injection intra-cardiaque et une dose aussi forte que celle que nous avons employée. Les nombreux bacilles de surinfection, brutalement introduits dans le courant circulatoire sont pour la plupart détruits, comme le démontrent les inoculations du sang total des animaux en expérience.

Reprenant avec M. Henri Bonnet les expériences de surinfection par voie sous-cutanée pratiquées en série par MM. Bezançon et de Serbonnes, nous avons précisé cette sorte de gradation déjà indiquée par ces auteurs et mis en évidence les différences essentielles de réaction chez l'animal tuberculisé avant et après l'établissement de l'état allergique : dans la période antéallergique, toutes les inoculations faites tous les jours sont identiques : l'animal continue à réagir comme un animal neuf. Dès que l'état allergique, défini par la capacité de réagir à la tuberculine, est établi, l'attitude de l'animal vis-à-vis des surinfections est modifiée. Sa réaction vis-à-vis des surinfections et celle vis-à-vis de la tuberculine suivent, du reste, une marche parallèle; quand l'animal est capable de produire le phénomène de Koch, il réagira aussi à l'intradermo-réaction par une escarre.

Ces faits sont à rapprocher aussi de constatations anatomocliniques se rattachant à la tuberculose du nourrisson, qu'on peut avec fruit comparer à la tuberculose expérimentale du cobaye. Le nourrisson, en contact intime avec une mère phtisique, recevra, après la première inoculation, et pendant la période antéallergique, chaque jour, de nouvelles doses de bacilles, qui provoqueront de nouvelles lésions capables d'évoluer dans son poumon; le nourrisson, qui n'aura subi qu'un contact discret et intermittent avec un tuberculeux, aura des chances de n'être surinfecté qu'après l'établissement de l'état allergique.

Lorsque M. Calmette et ses collaborateurs, notamment M. Valtis, eurent attiré l'attention sur les « formes filtrantes » du bacille tuberculeux, nous avons repris ces expériences avec MM. Bonnet et Lelong et pu déterminer chez le cobaye, une réaction cutanée allergique du type nécrotique, par deux injections sous-cutanées de filtrats de cultures de bacilles tuberculeux, séparées par un intervalle de vingt-cinq jours. Il nous paraît légitime de rapprocher le phénomène constaté par nous du phénomène de Koch, d'autant plus que ces animaux ont présenté en même temps une intradermo-réaction positive à la tuberculine.

Nous ne saurions trop insister sur l'attitude si spéciale du cobaye tuberculeux vis-à-vis de la surinfection : tuberculose expérimentale du cobaye, syphilis expérimentale du singe (Neisser), trypanosomiase et fièvre du Texas du bovidé (Koch et Kleine) réalisent un type spécial d'immunité; l'immunité de l'animal chroniquement infecté, que nous proposons d'appeler l'immunité de surinfection. Tant que le cobaye héberge des bacilles tuberculeux, tant que le singe est syphilitique, tant que le bovidé est infecté de trypanosomes, ils ne peuvent souffrir d'être surinfectés par des germes, venant du dehors. Qu'ils viennent à guérir, comme le singe de la syphilis, ils deviennent réceptifs à une nouvelle inoculation. Si par hypothèse, le cobaye tuberculeux pouvait guérir, il ne paraît pas douteux qu'il en serait de même chez lui. Mais cette résistance, fait remarquable, n'empêche nullement l'évolution de la maladie dont est atteint le sujet en expérience. L'immunité de surinfection est donc bien différente de cette autre immunité que nous proposons d'appeler l'immunité de réinfection. Celle-ci, on l'observe après la guérison complète d'une maladie infectieuse passagère : elle se caractérise par la résistance aux réinfections, une fois que la maladie est terminée par la guérison.

L'intradermo-réaction tuberculinique au cours de la tuberculose expérimentale du cobaye. En collaboration avec M. Henri Bonnet, *Comptes rendus Société de Biologie*, 1922, t. LXXXVI, p. 485.

Nos recherches expérimentales ont aussi contribué à montrer l'intérêt pratique de l'intradermo-réaction à la tuberculine pour hâter le diagnostic de la tuberculose chez le cobaye infecté.

Nous avons aussi avec M. H. Bonnet comparé les variations des réactions à la tuberculine chez le cobaye et chez le nourrisson, suivant le poids et l'état général du sujet infecté.

Réaction de l'antigène.

1. — **Nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou au diagnostic de la tuberculose. La réaction de l'antigène.** En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie*, 8 juillet 1911.

2. — **La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la nature tuberculeuse des liquides pleuraux et ascitiques.** En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie,* 22 juillet 1911.

3. — **La réaction de l'antigène. Sa valeur pour le diagnostic de la tuberculose rénale.** En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie,* 29 juillet 1911.

4. — **La réaction de l'antigène. Nouveaux résultats confirmant la valeur de cette méthode pour le diagnostic précoce de la tuberculose rénale.** Réponse à M. Marmorek. En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie,* 28 octobre 1911.

5. — **La réaction de l'antigène. Son application au diagnostic de la tuberculose rénale.** En collaboration avec M. Paraf. *Paris Médical,* août 1912.

6. — **La réaction de l'antigène.** En collaboration avec M. J. Paraf. *Revue de Médecine,* 10 janvier 1914.

7. — **De la nature bacillaire de certaines néphrites aiguës de l'enfance, considérées comme primitives. Application de la réaction de l'antigène.** En collaboration avec M. J. Paraf. *Journal d'Urologie,* t. VI, nº 2.

Thèse.

Chatonier. — **Contribution à l'étude de la réaction de l'antigène dans la tuberculose rénale.** Paris, 1913.

Nous avons pensé, avec M. J. Paraf, que l'on pouvait appliquer d'une façon particulière, la méthode de déviation du complément au diagnostic de la tuberculose. Nous avons employé un anticorps connu (sérum antituberculeux) pour déceler dans le liquide examiné la présence possible d'un antigène tuberculeux.

Nous avons montré que pour obtenir un résultat utile, c'est dans les humeurs même, issues d'un foyer de tuberculose locale, qu'il fallait rechercher l'antigène tuberculeux. Nous avons désigné cette réaction sous le vocable de *Réaction de l'antigène*, nom sous lequel elle est connue.

La réaction de l'antigène peut surtout être employée pour le diagnostic de la tuberculose rénale. Dans le cas de tuberculose ulcéro-caséeuse unilatérale du rein, la réaction de l'antigène est positive avec les urines du rein malade et négative avec les urines du rein opposé. Considérée comme une méthode de diagnostic, « laissant loin derrière les procédés de recherches que nous possédions jusqu'alors » (M. Chevassu), la réaction de l'antigène a connu une certaine vogue en France et à l'étranger. La difficulté de posséder un sérum antituberculeux convenable et d'obtenir des réactions impeccables a réduit actuellement son utilisation. Néanmoins,

cette année même, le professeur Lyssovskaïa, se félicitant des résultats excellents que lui fournissait notre réaction, regrettait de la voir tomber en désuétude.

Bacillémie tuberculeuse.

1. — **Recherches sur la bacillémie chez les tuberculeux.** En collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Société d'Études scientifiques sur la tuberculose,* 17 octobre 1912.

2. — **Recherches sur la bacillémie : la bacillémie chez le cobaye après l'inoculation intraveineuse de bacilles tuberculeux.** En collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Société d'Études scientifiques sur la tuberculose,* mai 1913.

3. — **Recherches expérimentales sur la bacillémie tuberculeuse.** En collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Association française pour l'Avancement des Sciences.* Congrès du 28 juillet 1913.

4. — **Recherches sur la bacillémie. Lésions cutanées observées chez des cobayes ayant reçu, par une injection intraveineuse, une quantité abondante de bacilles de Koch.** En collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Société d'Études scientifiques sur la tuberculose,* mars 1914.

5. — **La présence du bacille de Koch dans le sang circulant des tuberculeux.** En collaboration avec MM. Léon Bernard et Baron. *Annales de Médecine,* nº 2, février 1914.

Thèse.

Baron. — **La bacillémie tuberculeuse.** Thèse de Paris, 1913.

En collaboration avec M. Léon Bernard et avec l'aide de M. Baron, nous avons procédé à de nombreuses recherches de bacilles tuberculeux dans le sang, chez l'homme et chez l'animal. Notre technique personnelle une fois bien établie, nous avons constaté l'absence du bacille tuberculeux (sous sa forme habituelle) dans le sang circulant chez la plupart des tuberculeux chroniques, nous avons décelé par contre l'existence de migrations bactériennes chez un certain nombre de granuliques.

Conditions générales de la sérothérapie antituberculeuse.

Recherches cliniques et expérimentales sur les conditions générales de la sérothérapie antituberculeuse. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *Association française pour l'Avancement des Sciences,* Dijon, août 1911.

Sur la présence d'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'ingestion de viande crue. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *Société de Biologie*, 6 juillet 1912; *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, septembre 1912.

Sur la formation de précipitines chez l'homme après l'injection intra-rectale du sérum équin. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *Société de Biologie*, 20 juillet 1912.

Sur la présence d'albumine hétérogène dans le sang circulant après l'injection intra-rectale de sérum équin. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *Société de Biologie*, 20 juillet 1912; *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, septembre 1912.

Nouvelles recherches expérimentales sur les conditions générales de la sérothérapie antituberculeuse. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *Association française pour l'Avancement des Sciences.* Nîmes, août 1912.

Sur le mécanisme et la prévention des accidents de la sérothérapie anti-tuberculeuse. En collaboration avec MM. Léon Bernard et Porak. *La Presse médicale*, 5 octobre 1912.

La fréquence des accidents, peu graves d'ailleurs, déterminés par les différents sérums thérapeutiques chez les tuberculeux, a attiré l'attention de tous les auteurs. Certains, avec M. Martin, soutiennent que les humeurs des tuberculeux possèdent des propriétés particulières, favorisant l'éclosion de ces accidents. Une autre hypothèse a été formulée par M. Rist : l'état anaphylactique serait créé, vis-à-vis du sérum, par l'ingestion préalable de viande crue de cheval, que consomment si fréquemment le tuberculeux.

Au cours d'une série de recherches, entreprises avec M. Léon Bernard et M. R. Porak, nous avons pu vérifier le bien-fondé de cette dernière hypothèse.

Nous avons pu constater qu'après l'ingestion de viande crue, il passe, chez l'homme, dans la circulation générale des albumines hétérogènes. Ce passage est très précoce; il est éphémère; la quantité d'albumine qui passe est très faible. Ces conditions expliquent pourquoi nombre d'auteurs, qui n'avaient pas mis en œuvre des méthodes d'investigation assez sensibles, n'avaient obtenu, au cours d'expériences analogues, que des résultats négatifs.

Cette preuve directe du passage dans le sang d'albumine hétérogène offre un double intérêt : intérêt de fait nouveau physiologique, puisqu'il était admis jusqu'ici que les albumines étrangères à l'organisme perdaient toujours, après l'absorption, leurs caractères spécifiques; intérêt thérapeutique, puisque nous avons ainsi

la clef de certains accidents de la sérothérapie antibacillaire chez les anciens hippophages, et que nous pouvons désormais éviter, jusqu'à un certain point, ces accidents.

De nombreux auteurs préconisent l'administration du sérum antituberculeux par la voie rectale pour éviter les accidents sérotoxiques. Mais le passage dans l'organisme des albumines injectées de cette façon est-il un fait réel? Nous avons recherché le passage dans le sang de l'albumine de cheval après l'administration de lavements de sérum antituberculeux, et nous avons constaté que ce passage est fréquent (17 fois sur 33), mais tardif et éphémère.

VI

GONOCOCCIE

Gonohémie à manifestations viscérales multiples. Essai de traitement par le vaccin de Wright et le sérum antiméningococcique. En collaboration avec le professeur Marfan. *Société médicale des Hôpitaux,* 3 juin 1910.

Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. Ophtalmie expérimentale du lapin; son traitement par un sérum spécifique. En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie,* 6 décembre 1913.

Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. Deuxième note : Méningite cérébro-spinale aiguë déterminée chez le singe. En collaboration avec M. J. Paraf. *Société de Biologie,* 20 décembre 1913.

Bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. Troisième note : Immunisation des lapins. En collaboration avec J. Paraf. *Société de Biologie,* 17 janvier 1914.

Principes généraux et bases expérimentales de la sérothérapie antigonococcique. En collaboration avec M. Jean Paraf. *La Presse médicale,* 13 décembre 1913.

La suerotherapia antigonococcia. Reglas generales para su applicaccion en el hombre. En collaboration avec M. J. Paraf. *Laboratorio,* nº 6, octobre 1917.

A propos de l'ophtalmie expérimentale à gonocoques du lapin. En collaboration avec M. J. Paraf. Réponse à M. Mezencescu et D. Holban. *Société de Biologie,* 1919.

Traitement du rhumatisme blennorragique par les injections locales de sérum antigonococcique. En collaboration avec M. J. Paraf. *Société médicale des Hôpitaux*, 31 octobre 1919.

Étude expérimentale de la sérothérapie antigonococcique. En collaboration avec MM. Félix Terrien et J. Paraf. *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1920.

Thèses.

Jean Paraf. — **Sérotbérapie antigonococcique. Étude expérimentale et clinique**, Paris, 1919.

Thouvenet. — **L'agglutination du gonocoquc.** Thèse de Paris, 1920.

SÉROTHÉRAPIE ANTIGONOCOCCIQUE

Dès que la sérothérapie antiméningococcique eut fait ses preuves, nous avons tenté d'appliquer un traitement sérique à l'infection gonococcique. N'avait-on pas le droit, en raison de la parenté entre les deux microbes, de penser que l'expérience acquise, tant pour la préparation du sérum antiméningococcique que dans son application au traitement de la méningite cérébro-spinale, pouvait profiter au traitement sérique des localisations diverses de la gonococcie?

Ayant eu l'occasion d'observer en 1909, avec M. Marfan, une fillette atteinte de gonohémie à manifestations viscérales multiples, et constaté l'inefficacité, dans ce cas, des vaccins de Wright et du sérum antiméningococcique, nous avons, avec M. J. Paraf, entrepris l'étude de la sérotbérapie antigonococcique et essayé d'immuniser des animaux pour préparer un sérum. Nos expériences, poursuivies de 1910 à 1914, ont été arrêtées par la guerre. Par la suite, M. M. Nicolle, prépara un sérum antigonococcique, en utilisant les techniques qui lui avaient donné de bons résultats dans la préparation des sérums antiméningococciques et M. M. Nicolle nous demanda d'étudier l'efficacité de ce sérum.

Nous avons d'abord réalisé avec le Pr Félix Terrien et M. Jean Paraf une ophtalmie gonococcique expérimentale chez le lapin, caractérisée par une iridocyclite, à forme torpide, avec injection périkératique modérée, mais à tendance exsudative très manifeste, avec formations de synéchies et hypopion abondant, qui évolue en dix à quinze jours. Nous avons pu traiter avec succès cette ophtalmie gonococcique expérimentale par l'injection *in situ* de sérum antigonococcique.

Chez l'homme, de toutes les manifestations de la gonococcie, c'est l'artbrite qui nous a paru se prêter le mieux au traitement sérique local; aussi est-ce tout d'abord au rhumatisme blennorragique que nous avons appliqué la sérothérapie. Nous en

avons défini exactement les indications et nous avons pu constater, dans un nombre élevé d'observations, que la sérothérapie antigonococcique, employée en injections intra-articulaires, exerçait une action très favorable sur les arthrites blennorragiques, à condition qu'on mette en œuvre ce traitement peu de temps après l'apparition des accidents. Cette méthode, isolée ou associée à d'autres thérapeutiques médico-chirurgicales, est actuellement employée avec profit par un grand nombre d'auteurs.

VII

LA COQUELUCHE

Prévention de la coqueluche par l'injection de sérum de coquelucheux prélevé à la quatrième semaine de la maladie. *Académie de Médecine*, 13 mars 1923.

La séro-prophylaxie de la coqueluche. En collaboration avec M. Joannon et Mlle Benoist. *Journal Médical français*, octobre 1923, p. 434.

Quelques notions fondamentales sur la prophylaxie de la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la scarlatine. En collaboration avec M. Joannon. *Journal Médical français*, décembre 1923, p. 483.

Les races de bacilles de Bordet Gengou isolées à Paris. En collaboration avec MM. Julien Marie et Pretet. *Société de Biologie*, 10 mars 1928.

Thèses.

Dansac. — **Les coqueluches frustes et atypiques.** Thèse Paris, 1924.

Julien Marie. — **Recherches bactériologiques sur la coqueluche.** Thèse Paris, 1928.

DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE ET SÉROPROPHYLAXIE

Ayant insisté une fois de plus avec Dansac sur les coqueluches frustes et atypiques et montré leur extrême fréquence, au point qu'on peut dire qu'au cours d'une épidémie de coqueluche, il y a (notamment chez les tout petits enfants et les adultes) plus de coqueluches frustes et atypiques que de coqueluches

normales, nous avons repris le problème de la prophylaxie de cette maladie suivant deux directions.

Tout d'abord, nous avons appliqué à la coqueluche la méthode de séro-prévention qui a fait ses preuves d'efficacité contre la rougeole. Nous avons proposé, en nous basant sur les résultats fournis par l'épreuve de la déviation du complément, de prélever le sérum des sujets atteints de coqueluche depuis quatre semaines et d'injecter ensuite ce sérum aux sujets menacés. En pratiquant l'injection soit avant la contamination, soit au début de l'incubation, on obtient, dans 80 p. 100 des cas, une séro-prévention absolue. Si l'injection est faite à une période plus tardive, on obtient une séro-atténuation, caractérisée par la légèreté des quintes et la brièveté de l'évolution. L'injection de sérum pratiquée après le début de la maladie est sans efficacité. Nous avons, ainsi que d'autres auteurs, maintes fois appliqué cette méthode dans des crèches, des pouponnières ou dans des centres d'élevage pour protéger les tout petits enfants contre une maladie très grave pour eux. Les résultats ont été très satisfaisants. Sans doute, il faut reconnaître que la difficulté pour se procurer ce sérum est très grande, d'autant plus qu'on doit, comme pour la rougeole, réaliser des mélanges de plusieurs sérums. Néanmoins grâce à l'activité de M. Bonnet et de ses collaborateurs, le Centre de Prophylaxie anti-morbilleuse de l'Hôpital des Enfants-malades a pu fréquemment fournir du sérum humain anti-coquelucheux.

Dans une autre direction, avec la collaboration de MM. Julien Marie et Pretet, nous avons confirmé la valeur pratique de la méthode de Meyer et Chievitz qui permet de diagnostiquer la coqueluche au stade préquinteux, par la découverte du bacille de Bordet-Gengou dans l'expectoration. Grâce à cette technique, nous avons pu isoler un grand nombre de souches du bacille de Bordet-Gengou. Tous nos échantillons de provenance parisienne correspondent à la variété B des bactériologues américains. Il est à noter que deux échantillons seulement ont été agglutinés par le sérum thérapeutique préparé à Bruxelles. Ces isolements et ces identifications doivent être le point de départ de recherches concernant la vaccination, la séroprévention et la sérothérapie de la coqueluche.

VIII

LA GRIPPE

L'anergie dans la grippe. *Société de Biologie,* 26 octobre 1918.

Grippe et tuberculose. L'anergie grippale et la tuberculose de l'adulte. En collaboration avec M. Jacquet. *Paris Médical,* 3 janvier 1920.

Remarques sur la grippe du nourrisson (à propos d'une communication de M. Jean Hallé). *Société de Pédiatrie,* 3 mars 1925.

Thèse.

Henri Bonnet. — **Grippe et tuberculose.** Thèse Paris, 1920.

L' « ANERGIE » GRIPPALE

Nos recherches sur la grippe ont été faites au cours de la pandémie grippale de 1918-1920 et concernent la grippe épidémique.

Nous avons établi l'existence d'un état d'anergie cutané au cours de la grippe. Nous nous sommes servi, pour l'étude de ce phénomène, de la cuti-réaction à la vaccine. M. Netter a, en effet, montré que l'on pouvait mettre en évidence l'anergie, non seulement par une cuti-réaction tuberculiniqué, comme l'avait fait voir C. Pirquet, mais encore par une cuti-réaction vaccinale. Chez les sujets normaux, on observe 5 cuti-réactions vaccinales négatives sur 100, dans la grippe nous avons obtenu 72 p. 100 de réactions négatives. L'existence de l'anergie grippale a été vérifiée par plusieurs auteurs.

La grippe se comporte donc à ce point de vue comme la rougeole, elle mériterait comme cette dernière, le qualificatif de maladie anergisante. Or c'est par l'anergie morbilleuse que l'on explique aujourd'hui les propriétés tuberculisantes de la rougeole, dont nous contestons ailleurs l'importance. La grippe produit-elle des effets du même ordre que ceux qui sont attribués à la rougeole? Tel est le problème que nous avons étudié avec MM. H. Bonnet et Jacquet, en examinant les rapports de la grippe et de la tuberculose. Nous avons pu voir que la grippe ne paraissait pas aggraver la tuberculose en évolution et ne semblait guère provoquer de tuberculose aiguë, nouvel exemple de la disjonction entre l'anergie cutanée, présente ici, et une prétendue action phtisiogène, qui n'apparaît pas évidente.

IX

PASTEURELLOSE HUMAINE

Une bactérie voisine des pasteurella, pathogène pour l'homme. *Société de Biologie,* 8 mars 1919.

Thèse.

Ortscheit. — **Étude d'une bactérie de la famille des pasteurella, pathogène pour l'homme.** Thèse de Strasbourg, 1919.

Nous avons isolé, à Strasbourg, chez un grippé, une bactérie de la famille des pasteurella et démontré, par des réactions biologiques, son action pathogène sur ce malade, qui présenta une pleurésie et une hémiplégie. C'est la première fois qu'on a pu affirmer, dans ces conditions, le rôle pathogène d'une pasteurella pour l'homme. Ce germe, que nous avons appelé « coccobacille de Strasbourg », a joué sans doute le rôle de microbe de sortie au cours de l'infection par le virus filtrant, agent vraisemblable de la grippe; les pasteurelloses animales se développent fréquemment dans les mêmes conditions. Nous avons fait une étude complète de ce microorganisme, et indiqué sa haute virulence pour l'animal d'expérience (mort rapide par septicémie hémorragique, après instillation conjonctivale, chez le cobaye et friction légère sur les téguments, chez le lapin). Nous avons démontré les liens intimes existant entre ce germe et les autres pasteurella par l'étude des phénomènes d'immunité croisée (Chamberland et Jouan). Un fait comparable à notre observation originale a été ensuite étudié par M. Pierre Teissier et ses collaborateurs.

X

FIEVRE TYPHOÏDE

Quelques données nouvelles sur la pathogénie et l'étiologie de la fièvre typhoïde. *Progrès médical,* 29 février 1908.

Lutte scientifique contre la fièvre typhoïde. *La Presse médicale,* 15 avril 1908.

Porteurs de germes et fièvre typhoïde. *La Presse médicale,* 9 janvier 1909.

Contagion chirurgicale de la fièvre typhoïde. En collaboration avec M. Ribadeau-Dumas. *La Tribune médicale*, 6 octobre 1910.

La lutte contre la fièvre typhoïde en Alsace et en Lorraine. *Revue d'hygiène et de police sanitaire*, nº 8, août 1919, p. 778.

Thèse.

Faurie. — **Contribution à l'étude de la lutte contre la fièvre typhoïde.** Thèse de Paris, 1908.

Enquête épidémiologique.

L'endémie typhoïdique en Alsace (1919). *In Revue d'hygiène et de police sanitaire*, août 1919.

LUTTE ANTITYPHOÏDIQUE

Au début du XIXe siècle, les cliniciens français (Leuret, Bretonneau, Gendron) avaient insisté sur la contagiosité de la fièvre typhoïde. Leurs idées ne furent pas accueillies avec la faveur qu'elles méritaient, mais les travaux bactériologiques modernes ont confirmé l'exactitude de leurs vues.

Dès 1908, nous avons, dans plusieurs études, insisté sur l'importance des porteurs de germes, et sur le rôle qu'ils jouent dans la dissémination des infections typhoïdiques. Nous avons pu examiner de près cette question au cours de notre mission en Alsace, où nous avons, pendant les huit mois de l'armistice, dirigé la Station antityphoïdique de Strasbourg, et procédé à la réorganisation de cet établissement avec un personnel français. Nous avons profité de cette heureuse circonstance pour nous rendre compte de la répartition des cas de fièvre typhoïde dans les villes et les villages d'Alsace, et pour faire une étude critique de l'organisation sanitaire allemande au point de vue de la lutte antityphoïdique.

Les enquêtes menées à la Station antityphoïdique de Strasbourg ont fortifié notre conviction sur le rôle important que jouent les porteurs chroniques de bacilles dans la dissémination de la maladie. C'est aux porteurs de bacilles typhiques qu'il faut attribuer l'existence de ces petits foyers permanents dans les grandes villes et dans de nombreux villages, que ne peut expliquer une contamination d'origine hydrique; ces enquêtes ont aussi mis en évidence le nombre singulièrement élevé des fièvres typhoïdes légères et frustes, qui passent souvent inaperçues des médecins et la fréquence des cas ambulatoires chez les enfants, dont le rôle dans la propagation de la maladie paraît considérable.

Depuis l'organisation de la lutte contre la fièvre typhoïde, l'endémie typhoïdique a régressé en Alsace et en Lorraine. A vrai dire, nous avons montré que, dès

avant l'établissement des Stations de lutte antityphoïdique, le nombre des malades et des morts par fièvre typhoïde était en décroissance régulière. Il ne faut donc pas exagérer, comme on l'a fait à un moment donné en Allemagne, l'efficacité des mesures prises. Cependant, il serait absolument injuste d'affirmer que, sans le travail des Stations antityphoïdiques, la fièvre typhoïde aurait diminué dans des proportions identiques en Alsace et en Lorraine.

XI

INFECTION A BACILLE PARATYPHIQUE B ET EMPOISONNEMENT ALIMENTAIRE

Empoisonnement alimentaire familial dû au bacille paratyphique B. En collaboration avec MM. Triboulet et Paraf. *Société médicale des Hôpitaux*, 13 décembre 1912.

Toute une famille, grand-père, père, mère, deux enfants, présente des accidents d'intoxication alimentaire, après l'ingestion d'un boudin. Avec MM. Triboulet et Paraf nous isolons des urines et des matières fécales des deux enfants, un bacille paratyphique B, qui fut agglutiné, à un taux élevé, par le sérum des parents et était certainement responsable des accidents observés chez tous les membres de la famille. De pareils faits prouvent, une fois de plus, le rôle important que joue le bacille paratyphique B dans la genèse des intoxications alimentaires.

XII

PÉRIARTÉRITE NOUEUSE

La première observation française de périartérite noueuse, un cas de maladie de Kussmaul chez un enfant (observation clinique et anatomique). En collaboration avec MM. R. Leroux, M. Lelong et M[lle] Gauthier-Villars. *Société Médicale des Hôpitaux*, 27 janvier 1928.

Nous avons eu l'occasion avec MM. R. Leroux, M. Lelong et M[lle] Gauthier-Villars, d'observer cliniquement et d'étudier histologiquement le premier cas de

périartérite noueuse (maladie de Kussmaul) diagnostiqué en France, le neuvième cas connu seulement chez l'enfant.

Au polymorphisme clinique correspond un tableau anatomique frappant par son unité : éruption, sur différents viscères, mais surtout dans l'épaisseur des parois intestinales, les reins, la rate, d'un riche semis de nodosités gris blanchâtre, lenticulaires, dures, qui siègent, comme le montre l'examen microscopique, sur le trajet des petites artères, atteintes de panartérite, souvent oblitérante.

Il est vraisemblable qu'à mesure que les médecins la connaîtront davantage, cette maladie sera moins rarement diagnostiquée.

XIII

VARICELLE

Varicelle mortelle à forme comateuse d'emblée chez une femme enceinte. En collaboration avec MM. Lévy-Solal, Georges Netter et Longchampt. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, t. XLIX, p. 1568-1572.

Prophylaxie de la varicelle. *In Cours d'Hygiène* de Léon Bernard et Robert, 11 décembre 1925.

Thèse.

Maurice Pruvost. **Étude des complications nerveuses de la varicelle à propos d'un cas de méningo-encéphalite.** Thèse Paris, 1926.

Doivent être rapprochés des encéphalites vaccinales (dont la pathogénie n'est pas encore bien établie) les cas exceptionnels, où le virus de la varicelle s'est fixé à la fois sur la peau et sur les centres nerveux. Dans un de nos cas, il y eut méningo-encéphalite curable chez un enfant. Dans un autre cas, étudié avec MM. Lévy-Solal, Georges Netter et Longchampt, nous avons vu mourir une jeune femme d'accidents nerveux graves terminés par le coma, en même temps que se développait sur la peau une éruption confluente de varicelle. Nous croyons pouvoir affirmer, dans le cas présent, à l'existence d'une encéphalite aiguë varicelleuse.

Par ailleurs, dans notre enseignement, nous avons fait reconnaître nos résultats personnels de varicellisation.

XIV

DIPHTÉRIE. — ANGINES

Adénoïdite diphtérique maligne. En collaboration avec MM. Aviragnet et P. L. Marie. *Société de Pédiatrie,* 16 novembre 1909.

Valeur des granulations de Babès pour le diagnostic de la diphtérie et la recherche des porteurs de germes. En collaboration avec MM. Raymond Letulle et L. Sergent. *Société de Biologie,* 31 mai 1919.

Le diagnostic rapide du bacille diphtérique dans les angines et chez les porteurs de germes. En collaboration avec M. R. Letulle. *Presse médicale,* 11 septembre 1911.

Note sur la fréquence actuelle de l'angine de Vincent dans l'armée et sur la forme récidivante de cette affection. En collaboration avec M. Courcoux. *Société Médicale des Hôpitaux,* 22 mars 1918.

Nous avons indiqué, avec M. Raymond Letulle, une technique pour mettre en évidence les granulations de Babès, qui sont caractéristiques du bacille diphtérique vrai, et nous avons insisté sur la valeur absolue que nous reconnaissons à ce signe. Parmi les faux diphtériques seul *bacterium cutis commune* a des granulations polaires, et on ne le rencontre pratiquement jamais dans le pharynx.

Nous avons décrit, avec M. Courcoux, la forme récidivante de l'angine de Vincent.

XV

SPOROTRICHOSE

Sporotrichose cutanée et pharyngo-laryngée. En collaboration avec M. le Pr Letulle. *Société Médicale des Hôpitaux,* 28 février 1908; *Société anatomique,* 20 mars 1908.

A propos d'une des premières observations de sporotrichose des muqueuses, nous avons étudié, avec le Pr Letulle, les caractères cliniques et anatomopathologiques de la sporotrichose ulcéreuse de la cavité bucco-pharyngée, individua-

lisée notamment par le relief des surfaces ulcérées, l'absence de mutilation des parties atteintes et de réaction ganglionnaire.

XVI

AMIBIASE

Les porteurs de germes, importateurs de maladies exotiques, particulièrement de la dysenterie amibienne. En collaboration avec le Pr Landouzy. *Presse Médicale*, 25 mars 1914 et *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 24 mars 1914.

En mars 1914, à propos d'une observation personnelle de dysenterie amibienne, avec abcès du foie, survenue chez un sujet n'ayant jamais quitté la France, nous avons, avec le Pr Landouzy, attiré l'attention sur l'importance épidémiologique de la dysenterie amibienne autochtone, notion, qui prit, au cours de la guerre et depuis lors, l'extension que l'on sait.

XVII

MÉLITOCOCCIE

Un cas de fièvre ondulante autochtone. Intérêt de la réaction à la mélitine de Burnet. En collaboration avec MM. Julien Marie et Paul Giroud. *Société Médicale des Hôpitaux*, 12 décembre 1927.

Cette fièvre ondulante autochtone fut observée chez un enfant de onze ans, habitant la banlieue de Paris; l'ingestion de lait de chèvre cru fut régulièrement poursuivie pendant plusieurs mois. Le diagnostic clinique fut confirmé par le sérodiagnostic (positif au 1/100e sur sérum chauffé), l'hémoculture, et l'intradermo-réaction à la mélitine de Burnet. Cette dernière épreuve présente également un intérêt thérapeutique : régulièrement répétée, elle semble avoir influencé favorablement l'évolution de la maladie, comme l'a déjà signalé M. Burnet.

XVIII

INFECTION A ALLURES SEPTICÉMIQUES, DUE A UN MICROBE ANAÉROBIE

Infection à allures septicémiques, due à un microbe anaérobie. En collaboration avec Henri Bonnet et J. Haguenau. *Société Médicale des Hôpitaux*, t. XLVII, p. 1578-1580, 23 novembre 1923.

Avec MM. Henri Bonnet et Haguenau, nous avons observé un cas très curieux d'infection gangréneuse à forme frissonnante, où les grands accès du type pyobémique furent les seuls symptômes observés pendant les trois premières semaines du début de cette infection, qui se caractérisa ultérieurement par l'apparition d'une pleurésie putride et par des localisations successives au niveau de la région coccygienne, du psoas, de la région lombaire et de la paroi abdominale.

Au niveau de toutes ces lésions, nous pûmes isoler un seul germe anaérobie, ayant les caractères des microbes de la famille du *B. fragilis.*

Nous avons récemment observé un cas du même ordre chez un enfant qui, au lieu de guérir comme le malade précédent, succomba à cette affection septicémique, anaérobie, mono-microbienne.

XIX

OREILLONS

Diabète transitoire post-ourlien. En collaboration avec M. Marcel Labbé. *Société Médicale des Hôpitaux*, 29 juillet 1921, t. XXXXV, p. 1306.

Pancréatite ourlienne et diabète transitoire. En collaboration avec le Pr Marcel Labbé. *Bruxelles Médical*, 15 avril 1921.

DIABÈTE OURLIEN

Avec le Pr Marcel Labbé nous avons décrit un cas de diabète post-ourlien que nous avons rattaché à une pancréatite subaiguë curable, due au virus des oreillons.

XX

SYPHILIS HÉRÉDITAIRE

Forme fébrile de la cirrhose hypertrophique hérédo-syphilitique. En collaboration avec MM. F. Cordey et J. Bertrand. *Journal des Praticiens*, n° 51, p. 833-834, 1923.

Forme fébrile de la cirrhose hypertrophique hérédo-syphilitique. En collaboration avec MM. F. Cordey et Jean Bertrand. *Société de Pédiatrie*, 20 novembre 1923.

Sur le traitement de la syphilis héréditaire par le bismuth. En collaboration avec Mlle Crémieu-Alcan. *Journal des Praticiens*, 22 novembre 1924, n° 47, p. 769-771.

Le traitement de la syphilis congénitale. *Journal des Praticiens*, n° 5, 30 janvier 1926, p. 65-67.

Le traitement de la syphilis congénitale. *Pédiatrie pratique*, 23e année, p. 75, 25 mars 1926.

FORME FÉBRILE DE LA SYPHILIS HÉPATIQUE HÉRÉDITAIRE
POSOLOGIE DU TRAITEMENT BISMUTHIQUE CHEZ LE PETIT ENFANT

La fièvre a déjà été signalée dans la syphilis tertiaire du foie. Nous en avons publié un cas intéressant étudié avec M. Cachera. Mais nous avons pu, en outre, observer, avec MM. Cordey et Jean Bertrand, un cas exceptionnel de syphilis héréditaire du foie s'accompagnant de fièvre, chez un enfant de huit ans.

Pour le traitement si difficile de la syphilis congénitale, nous avons, dès le début de son application au traitement de la syphilis, employé également le bismuth dans le traitement de l'hérédo-syphilis, où il nous est apparu comme un médicament actif, qui est indiqué dans les cas où l'enfant est intolérant à l'arsenic ou au mercure, ou dans ceux où la syphilis est réfractaire à ces médicaments. Nous avons contribué à fixer la posologie de ce médicament chez l'enfant.

XXI

AUTRES TRAVAUX SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Tétanos chez un enfant de huit ans, traité par une injection intraveineuse de sulfate de magnésie. *Société Médicale des Hôpitaux*, 29 janvier 1909.

La paralysie infantile d'après les travaux récents. *Journal Médical français*, 15 juin 1911.

Forme psychique de la spirochétose ictérohémorragique. Avec la collaboration de M. Pierre Kahn. *Société Médicale des Hôpitaux*, 11 octobre 1918, p. 941.

Maladie de Heine-Médin, à localisation bulbaire, traitée par le sérum antipoliomyélitique de Pettit. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. XLVI, p. 708-713, 28 avril 1922.

Un cas de paludisme chez un nourrisson. En collaboration avec M. Lesné. *Société de Pédiatrie*, novembre 1910.

Les complications de l'impetigo chez l'enfant. En collaboration avec M. Lelong. *La Médecine*, 1926, p. 128, novembre, nº 2.

Ostéomyélite avec fracture ou fracture rachitique infectée. En collaboration avec MM. G. Sémelaigne et Cournand. *Société de Pédiatrie*, 21 juin 1927.

Maladies infectieuses. Revue Générale. En collaboration avec M. J. Paraf. *Revue française de Pédiatrie*, t. II, nº 1, p. 67.

Thèses.

Roger Grimault. — **Étude sur la spirochétose broncho-pulmonaire.** Thèse Paris, 1918.

Puche. — **Contribution à l'étude des syndromes alternes dans l'encéphalite épidémique.** Thèse Paris, 1927.

II

TRAVAUX DIVERS DE PATHOLOGIE INFANTILE

I

TROUBLES DIGESTIFS DES NOURRISSONS

Les phénols urinaires chez les nourrissons. Remarques à propos de la communication de MM. Binet, Mathieu de Fossey et Goiffon. En collaboration avec M. Goiffon et M. Crama. *Société Médicale des Hôpitaux*, t. L, p. 586-587, 16 avril 1926.

Les selles des nourrissons au sein et au lait de vache (syndromes coprologiques). En collaboration avec M. Goiffon et M. Rochefrette. *Société de Pédiatrie*, 18 mai 1926.

Les phénols urinaires chez le nourrisson. En collaboration avec M. Goiffon et M. Rochefrette. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. XCV, p. 454, 1926.

Les selles des nourrissons normaux au sein et au biberon. Essai de syndromes coprologiques. En collaboration avec M. Goiffon et M. Rochefrette. *Revue française de Pédiatrie*, t. II, n° 3, p. 273.

Le choléra infantile et son traitement. *Journal des Praticiens*, n° 3, p. 33-37, 1926.

La fausse diarrhée chez le nourrisson. En collaboration avec M. R. Goiffon et Mme Violet. *Société de Pédiatrie*, 15 février 1927.

La fausse diarrhée chez le nourrisson. En collaboration avco M. R. Goiffon et Mme Violet. *Le Nourrisson*, 1928, p. 29.

Recherches sur l'acidité urinaire chez le nourrisson et ses modalités. En collaboration avec M. R. Goiffon et M. S. Yoshimatsu. *Revue française de Pédiatrie*, 1928 (sous presse).

Les phénols urinaires chez le nourrisson. En collaboration avec M. R. Goiffon, M. Crama, M. Zavergiu-Theorodu. *Le Nourrisson*, 1928 (sous presse).

Thèses.

Abel Cauchy. — **Traitement du choléra infantile.** Thèse Paris, 1926.

Léon Crama. — **La phénolurie dans les troubles digestifs du nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

J. Roohefrette. — **Quelques réactions coprologiques chez le nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

J. Larsonneur. — **Les injections intra-musculaires de sang citraté dans les états de dénutrition de la première enfance.** Thèse Paris, 1928.

Le rôle important que jouent les troubles digestifs dans la mortalité du premier âge devait nous inciter à poursuivre des recherches sur ce sujet; nous l'avons abordé du double point de vue coprologique et urologiqne, grâce à la collaboration de M. R. Goiffon et avec l'aide de plusieurs élèves (M. Rochefrette, Mme Violet, MM. Crama, Zavergiu-Theodoru, Yoshimatsu).

Dans les selles, nous avons employé un système d'analyse basé sur des techniques en partie nouvelles. Dans les urines, nous avons recherché les variations de la phénolurie d'une part, et celles de l'équilibre acide-base de l'autre, pour essayer de préciser certains troubles graves du métabolisme, qui sont liés aux troubles digestifs.

ÉTUDES COPROLOGIQUES

Pour l'étude des selles de nourrissons, nous avons fait un choix de techniques, adaptées par nous à la petite quantité de substances disponibles dans la plupart des cas, nous avons pu ainsi obtenir des renseignements suffisants sur l'état de la digestion du lait, sur la rapidité du transit colique, sur l'orientation de la flore intestinale vers les fermentations ou les putréfactions.

Notre méthode a d'abord été employée pour déterminer les caractères des selles de nourrissons normaux au sein et au biberon et comparer la digestion du lait dans ces deux conditions. Constatant avec l'allaitement au sein une abondance des graisses neutres et surtout acides, nous avons interprété ce fait surtout comme le résultat de l'accélération du transit colique, dont témoigne, par ailleurs, la présence

presque constante de la bilirubine, et celle de peroxydases. Les fermentations hydrocarbonées sont actives et le taux des acides organiques élevé, par contre, l'ammoniaque a un taux faible, les bases terreuses sont en faible quantité; ce qui concorde avec l'examen microscopique, qui montre le peu d'abondance des savons.

Le nourrisson alimenté au lait de vache a un type de selles tout autre. La capacité digestive est parfaite, les graisses sont très rares, en dehors des savons qui sont au contraire abondants. Le transit colique est ralenti; c'est ainsi qu'il faut interpréter à notre avis la diminution de la bilirubine, la faible intensité de la réaction des peroxydases, l'absence de graisses neutres et de flore iodophile, l'absence de l'amylase, et enfin la dureté plus grande des selles. La réaction est alcaline, mais plutôt par excès de bases que par putréfactions; en effet, le taux de l'ammoniaque n'est que peu augmenté. Malgré cette alcalinité, les acides organiques sont abondants, leur taux est souvent égal à celui qu'on remarque chez l'enfant au sein, preuve que les fermentations aux dépens du lactose ont une activité aussi grande que chez l'enfant au sein.

Ces recherches montrent que la quantité de bases minérales (alcalino-terreuses surtout), l'abondance du lactose, les variations de rapidité du transit colique suffisent à expliquer les différences si frappantes entre l'aspect des selles des petits enfants nourris au sein ou au lait de vache.

LA FAUSSE DIARRHÉE DU NOURRISSON

Une première application de ce système analytique à la pathologie a été la mise en évidence d'un syndrome coprologique spécial, nullement décrit jusqu'alors : la fausse diarrhée du nourrisson.

Nous avons constaté que dans certains états diarrhéiques, les selles avaient un caractère spécial. Au lieu de renfermer les éléments, qui sont les indices d'un transit très accéléré, ces selles liquides présentent les caractères microscopiques d'une selle normale. Ce syndrome est absolument semblable au syndrome coprologique des « fausses diarrhées » (Mathieu) de l'adulte. Il s'agit d'une hypersécrétion colique, sans exagération de la rapidité du transit.

L'existence chez le nourrisson de ces fausses diarrhées, dont nous avons observé un certain nombre de cas, est intéressante aussi bien au point de vue doctrinal qu'au point de vue thérapeutique. De tels troubles ne présentent que l'apparence de la diarrhée et seul l'examen des selles peut les mettre en évidence; or ils ne doivent pas être traités par les astringents ordinaires, mais plutôt par de légers laxatifs, comme l'a indiqué, dans certaines circonstances, le Pr Marfan.

PHÉNOLÉMIE ET PHÉNOLURIE

Les troubles digestifs modifient gravement la nutrition et les échanges, l'examen des urines en témoigne. Tout d'abord, les produits de putréfactions des albumines sont absorbés par la muqueuse et éliminés par le rein. La facilité de leur dosage, leur toxicité réelle nous ont incité à mesurer les phénols urinaires chez le nourrisson.

Le taux des phénols urinaires s'est montré remarquablement fixe chez le nourrisson normal (0 gr. 08 par litre) de même que le rapport phénols-urée (1,3 p. 100). Fait curieux, il n'y a aucune différence, à ce point de vue, entre les nourrissons, nourris au lait de vache et ceux qui sont au sein.

Chez le nourrisson atteint de troubles digestifs, le taux de la phénolurie s'élève très nettement.

Chez les nourrissons, guéris des troubles digestifs dont ils souffraient, et chez qui la diarrhée a cessé, la phénolurie reste à un taux supérieur au taux normal, témoignant sans doute d'une persistance de putréfactions anormales. Ce dosage met donc en évidence un des éléments de la toxémie, dont peuvent souffrir les nourrissons dyspeptiques.

L'ACIDITÉ URINAIRE CHEZ LE NOURRISSON ET SES MODALITÉS

L'étude des troubles digestifs des nourrissons nous a amené à envisager les répercussions qu'ils peuvent avoir sur l'équilibre acide-base. Nous avons essayé de les déceler dans l'urine non seulement en recherchant le pH, mais en mesurant chacun des éléments constitutifs de cet équilibre. Nous avons ainsi obtenu une sorte de syndrome urinaire de l'équilibre acide-base, dont nous avons déterminé les valeurs chez des nourrissons normaux, nourris au lait de vache.

Nous avons ainsi constaté que, malgré un pH en général normal, les divers éléments sont augmentés par rapport à l'adulte, sauf les acides organiques. L'acidité totale, les phosphates acides sont plus élevés. L'acidité organique est tantôt plus faible, tantôt plus élevée. Les bases sont peu abondantes.

Au contraire chez les enfants atteints de troubles digestifs, nous rencontrons le plus souvent, en dehors de quelques cas d'alcalose, une augmentation considérable de l'acidité totale, avec prédominance soit des acides organiques, soit des phosphates, soit des deux à la fois. L'élimination urinaire des bases est souvent exagérée.

Nous avons pu ainsi distinguer un certain nombre de types d'équilibre urinaire acido-basique, répondant chacun à un mécanisme différent. On pourra, après avoir établi ces distinctions, étudier à quels types cliniques ils répondent.

LA FIÈVRE DU LAIT SEC

La fièvre du lait sec. En collaboration avec M. Georges Sémelaigne. *Société de Pédiatrie de Paris,* 21 décembre 1926, p. 447 à 452.

La fièvre du lait sec. En collaboration avec MM. Lelong et G. Sémelaigne. A paraître dans *La Presse Médicale.*

Le premier, en collaboration avec G. Sémelaigne, nous avons attiré l'attention sur un syndrome tout à fait curieux et d'une certaine importance théorique et pratique : la fièvre du lait sec.

Des nourrissons, alimentés exclusivement au lait sec, peuvent présenter une fièvre souvent impressionnante par son intensité et sa persistance, qui est liée certainement et exclusivement à l'ingestion de cet aliment.

Cette fièvre apparaît tout d'un coup, elle dure autant que dure l'ingestion de lait sec et cesse brusquement, au moment même où l'on arrête l'emploi de l'aliment incriminé.

Elle présente des caractères cliniques assez spéciaux pour autoriser le diagnostic à coup sûr. Son intensité peut être extrême, la température de notre premier petit malade a atteint 41°,5 et même 42°. Elle se maintient généralement entre 39° et 40° et peut présenter des oscillations brusques de plusieurs degrés sans rythme défini, les minima se produisant aussi bien le matin que l'après-midi ou le soir Son meilleur caractère est de ne s'accompagner que de signes négatifs : l'état général est peu touché; surtout, fait paradoxal et révélateur, le poids continue de croître normalement. Il n'y a pas de troubles digestifs; l'appétit est conservé, l'enfant ne vomit pas, les selles sont normales.

Ces faits sont d'autant plus utiles à connaître qu'ils ont été et sont encore la cause d'erreurs de diagnostic multiples. Leur existence, après notre communication, a été confirmée par plusieurs auteurs (MM. Aviragnet et Pierre-Louis Marie, Jacques Florand, Marcel Lelong, Comby, Lereboullet, Rocaz (de Bordeaux), et Lust (de Bruxelles). Leur pathogénie reste mystérieuse; nous pensons qu'il s'agit d'un cas particulier des fièvres alimentaires et que la fièvre de lait sec est à rapprocher des fièvres déjà décrites sous le nom de « fièvre de sel » et de « fièvre de sucre ».

INFECTIONS URINAIRES, PYÉLITES ET COLIBACILLURIE CHEZ LE NOURRISSON

Colibacillurie chez le nourrisson. En collaboration avec M. G. Semelaigne. *Société de Pédiatrie,* 27 septembre 1925.

Les infections urinaires du nourrisson. En collaboration avec MM. G. Sémelaigne et Robert Bernheim, à paraître dans *La Presse Médicale.*

Thèses.

André Chenilleau. — **Colibacillémie avec colibacillurie chez un nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

Robert Bernheim. — **Les infections des voies urinaires chez le nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

Lorsqu'au cours de la réunion combinée de la Société de Pédiatrie de Paris et de la Société Néerlandaise de Pédiatrie, notre collègue, le Pr Gorter (de Leyde) attira l'attention sur la fréquence et l'importance des pyélites, sa communication ne nous surprit nullement et nous enseignions déjà que les pyélites ne sont pas rares en France, mais sont insuffisamment connues surtout parce que l'examen systématique des urines n'est pas toujours pratiqué.

Nous avons essayé de définir ce qu'on devait entendre par infection des voies urinaires chez le nourrisson (nous préférons ce terme à celui de pyélites). Comme l'examen des urines permet seul de faire le diagnostic, nous en avons, avec MM. Sémelaigne et R. Bernheim, précisé la technique (mode de recueillement, méthode d'étude à employer et façon dont on doit interpréter les résultats de cet examen).

Nous avons insisté sur ce fait que l'examen microscopique seul est décisif et nous estimons que la partie capitale est l'examen d'une goutte d'urine à l'état frais entre lame et lamelle, à la cellule de Nageotte, sans aucune centrifugation préalable, recherche qui permettra de voir, dans les infections urinaires, de nombreux leucocytes associés à de nombreux germes microbiens ou plus rarement de très nombreux germes microbiens, sans pyurie. L'examen microscopique après centrifugation, étalement sur lame et coloration donnera des renseignements sur la nature du germe, qui sera presque toujours un colibacille, plus rarement un entérocoque, un micrococcus proteus, plus rarement encore un pneumocoque ou un streptocoque.

Du point de vue clinique, il nous a semblé qu'il fallait distinguer deux sortes de faits. L'infection des voies urinaires peut s'accompagner d'un faisceau de symptômes caractéristiques et réaliser le tableau habituel de l'infection urinaire du nourrisson, dont l'évolution variable est très bien connue. Beaucoup plus souvent l'infection urinaire est un épiphénomène silencieux, au cours ou dans le décours des processus morbides les plus variés de la première enfance; troubles digestifs aigus et chroniques, affections rhino-pharyngée ou pulmonaire, pyodermites : c'est cette forme particulière que nous avons étudiée.

Nous avons aussi décrit une forme clinique étudiée avec M. Sémelaigne et

M. Chenilleau, de colibacillémie avec colibacillurie massive sans pyurie, où la fièvre élevée en plateau, la prostration faisait penser à une infection typhique, où nous fûmes frappés par une hépatomégalie considérable et transitoire et où les urines opalescentes avec des ondes moirées contenaient des quantités considérables de colibacilles, sans aucun polynucléaire.

La pathogénie des infections urinaires semble encore obscure, l'infection ascendante paraît être très rare; l'infection hématogène est certaine (syndrome entéro-rénal), mais ne rend pas compte de tous les faits et il est troublant de voir apparaître au cours des infections les plus diverses, dues à des microbes variés, des pyuries relevant presque toujours du même germe : le bacterium coli. Il nous semble qu'on doit faire jouer un rôle à la multiplication *in situ* de germes qui vivent à l'état d'unité dans les voies urinaires, cette multiplication étant provoquée par des modifications du milieu urinaire qui peuvent être sous la dépendance de troubles du métabolisme.

II

L'ACRODYNIE DES NOURRISSONS

Syndrome de Morvan et troubles nerveux divers chez un enfant de quatre ans. Présentation de malade. En collaboration avec Mlle Petot. *Société de Pédiatrie*, 21 octobre 1924.

Acrodynie infantile. Ses liens avec l'acrodynie épidémique de l'adulte, l'ergotisme, l'arsenicisme et la pellagre. En collaboration avec Mlle Petot. *La Presse Médicale*, nº 48, p. 753, 15 juin 1927.

Thèses.

Criaud. — **Étude d'un cas de syndrome de Raynaud aigu et mortel associé à l'érythromélalgie chez le nourrisson.** Thèse 1925.

J. Martin Gonzalez. — **Quelques considérations sur l'acrodynie infantile.** Thèse Paris, 1926.

L'acrodynie infantile mérite actuellement toute notre attention. Ce syndrome se présente avec une allure clinique caractéristique. En 1924, avec Mlle Petot, nous avons eu l'occasion d'en observer et d'en présenter un cas à la Société de Pédiatrie, que nous n'avons pas, à ce moment, rattaché à ce syndrome. La lecture ultérieure

des travaux étrangers nous a permis de préciser notre diagnostic que confirma la publication des observations françaises recueillies par Péhu, Haushalter, Woringer, etc.

Notre observation est la première, croyons-nous, publiée depuis la réapparition de ce syndrome en France; car il s'agit, sans doute, de la renaissance et de la diffusion mondiale, à l'état sporadique, d'une entité morbide développée en France au milieu du XIXe siècle sous forme épidémique, qui fut dénommée, décrite et étudiée à Paris.

Nous avons précisé les principaux traits caractéristiques de ce syndrome, puis confronté les caractères cliniques et épidémiologiques de l'acrodynie française de 1828-1830 et de l'acrodynie infantile, présentement observée dans le monde entier. Ce travail nous a dirigé vers une étude nouvelle; les cliniciens, qui ont vu l'acrodynie en 1828-1829 et 1830, ont rapproché ce syndrome des troubles que détermine l'intoxication par l'ergot de seigle. Nous avons été conduit à examiner cette interprétation et à voir si l'ergotisme peut être tenu pour responsable de l'acrodynie actuelle ou s'il faut envisager d'autres facteurs toxiques récemment invoqués, comme l'arsenic (Karl Petren). Le problème ne peut, aujourd'hui, qu'être posé et les éléments de la solution simplement préparés. Alors qu'entraînés par quelques similitudes et par un penchant naturel de l'esprit médical, nous avions les uns et les autres une tendance à rattacher l'acrodynie à l'encéphalite épidémique, si polymorphe en ses manifestations, ou, tout au moins, à incriminer comme facteur pathogène un virus neurotrope, il nous a semblé utile d'arrêter cet élan et de montrer les liens intimes et les ressemblances frappantes entre des syndromes dont l'étiologie toxi-alimentaire paraît ou probable ou démontrée.

Après avoir procédé ainsi à cette étude critique, nous sommes arrivé à cette conclusion que si nous rejetions, provisoirement tout au moins, une assimilation complète entre l'acrodynie infantile sporadique à diffusion mondiale actuellement observée et l'acrodynie épidémique de l'adulte de 1828-1830; si nous n'acceptions pas de considérer ces syndromes psycho-acropathologiques si particuliers comme des formes de l'ergotisme, de l'arsenicisme chronique ou de la pellagre, il n'en restait pas moins que des liens très intimes rattachent entre eux ces différents états morbides. Le caractère totalement apyrétique, nettement indiqué par tous les auteurs, l'absence des signes habituels de l'encéphalite épidémique, l'absence aussi des lésions caractéristiques du cerveau (Woringer) viennent s'ajouter à un faisceau d'arguments pour ne pas accepter sans de sérieuses réserves le rapprochement entre l'encéphalite épidémique et l'acrodynie infantile.

III

LA SPASMOPHILIE ET LES CONVULSIONS DE LA PREMIÈRE ENFANCE

Syndrome spasmophilique accompagnant le développement d'une hydrocéphalie. Avec MM. Triboulet et Godlewski. *Société de Pédiatrie,* 10 juin 1913.

Dosage du calcium sanguin et réflexe oculo-cardiaque chez l'enfant asthmatique. En collaboration avec M. Robert Broca. *Société de Pédiatrie,* 18 mai 1925.

Remarques sur la spasmophilie. Réunion combinée de la Société de Pédiatrie de Paris et de la Société Néerlandaise de Pédiatrie, à Amsterdam, 26 septembre 1925; in *Bulletin de la Société de Pédiatrie,* p. 380, 1925.

Discussion de la communication de MM. Heuyer et Longchamps sur les convulsions essentielles de l'enfance. *Société de Pédiatrie,* 6 juillet 1926.

Thèse.

Pierre Renard. — **Le signe de Chvostek au cours de la seconde enfance et de l'âge adulte, ses rapports avec la tétanie.** Thèse Paris, 1928.

Nos recherches personnelles ont porté sur l'étude du rôle de la spasmophilie dans les convulsions de la première enfance, question de grand intérêt pour la médecine et plus particulièrement pour la médecine préventive dans le premier âge.

Nous avons étudié la sémiologie du signe de Chvostek, multiplié les dosages du calcium sanguin avec la collaboration de M. Goiffon, examiné les rapports de la spasmophilie et de la calcémie d'une part et de l'asthme infantile de l'autre avec M. R. Broca.

A maintes reprises, dans notre enseignement et au cours d'interventions à la Société de Pédiatrie, nous avons relevé la très grande importance de la spasmophilie dans la genèse des convulsions essentielles des petits enfants. Sans doute, comme l'a fait remarquer depuis longtemps le Pr Marfan, Escherich a exagéré en affirmant que les convulsions essentielles étaient toutes causées par la spasmophilie, il n'en est pas moins vrai qu'un grand nombre d'entre elles sont liées à ce syndrome.

Lorsqu'on étudie les convulsions vraiment essentielles, c'est-à-dire celles qui ne sont pas déterminées par une lésion manifeste du système nerveux, on en relève deux catégories importantes : la première est constituée par des convulsions liées à une élévation forte et brusque de la température du corps, elles ont pour caractère

de se produire exclusivement lorsque la température du corps atteint un certain niveau, à peu près toujours le même pour chaque enfant. La cause de la fièvre importe peu : on les observe aussi bien dans le cas de maladies infectieuses que dans le cas de fièvres toxiques (fièvre du lait sec, par exemple). Ces convulsions s'accompagnent rarement de spasme glottique. Elles sont sans gravité. Elles sont quelquefois remplacées par une sorte d'équivalent syncopal. Les enfants, qui présentent ces convulsions, n'ont aucun des signes habituels de la spasmophilie. Le pronostic lointain pour l'avenir de l'enfant est aussi bon que le pronostic immédiat de la crise elle-même. La prophylaxie de ces convulsions résulte des conditions mêmes de leur production.

La seconde catégorie, de beaucoup la plus importante, est constituée par les convulsions spasmophiliques, qui sont bien connues et dont l'association redoutable avec le spasme glottique et l'apnée paroxystique est relevée depuis longtemps.

Nous avons insisté sur la différence entre le spasme glottique de la spasmophilie et le spasme que nous proposons d'appeler le « spasme du sanglot », sorte d'apnée, qui se produit chez l'enfant au début du sanglot et qui est l'exagération parfois impressionnante d'un phénomène normal, alors que l'apnée de la spasmophilie se produit sans que l'enfant ait eu au préalable une émotion et qu'il ait commencé à sangloter.

Nous avons par ailleurs protesté contre une certaine extension qui nous paraît illégitime de la spasmophilie et indiqué que ce syndrome ne nous paraissait pas lié à des troubles mentaux (agitation, insomnie) pas plus qu'à des spasmes des muscles à fibres lisses (estomac, intestin, etc.). Cette remarque s'applique à l'asthme de l'enfant où, comme nous l'avons montré avec MM. Goiffon et R. Broca, on n'observe aucun des signes cliniques ni des stigmates biologiques de la spasmophilie. Pour le diagnostic de spasmophilie, il faut avoir recours à la recherche du signe de Chvostek, étant donné la simplicité de cette recherche et la rareté du signe de Trousseau. Nous avons montré que le signe de Chvostek peut varier d'un jour à l'autre et même disparaître à un moment donné pour reparaître ultérieurement et insisté sur la disparition possible du signe aussitôt après plusieurs sollicitations, qui ont fourni une réponse positive. Nous avons publié, avec M. Pierre Renard, une étude sémiologique détaillée de ce signe, dont la valeur est considérable de l'âge de trois mois jusqu'à l'âge de deux ans environ. Après cet âge, nous pensons, ainsi que d'autres auteurs, que ce signe perd toute valeur clinique. Avant trois mois, il manque, même chez l'enfant spasmophile, mais alors le diagnostic peut être fait par le dosage du calcium sanguin. Nous avons, en effet, insisté sur la valeur, qui nous paraît absolue, de l'hypocalcémie comme test biologique de la spasmophilie, confirmant l'opinion d'auteurs étrangers et de l'École de Strasbourg.

Impressionné par la mort subite de deux nourrissons, chez lesquels la spasmophilie venait d'être diagnostiquée, nous avons, reprenant l'enseignement de notre maître M. Netter, insisté sur la nécessité de traiter ces enfants par de très grosses doses de chlorure de calcium et nous avons montré l'utilité du tubage gastrique pour faire absorber au nourrisson le médicament héroïque, grâce auquel disparaissent en quelques heures convulsions, spasmes et signe de Chvostek même, tandis que la calcémie redevient normale.

C'est grâce à ces études sur la calcémie des nourrissons spasmophiles que nous avons pu montrer la calcémie normale de l'enfant asthmatique avec M. R. Broca, et du petit tuberculeux avec M. Guyonnaud.

IV

MALADIES DES BRONCHES ET DU POUMON CHEZ LE PETIT ENFANT

Ectasie bronchique expérimentale. En collaboration avec M. Thiroloix. *Société anatomique*, 15 février 1907.

Pathogénie de la dilatation des bronches. En collaboration avec M. Thiroloix. *Gazette des Hôpitaux*, 9 avril 1907.

Dilatation bronchique expérimentale. En collaboration avec M. Thiroloix. *Société Médicale des Hôpitaux*, 15 mai 1908; *Bulletin Médical*, 20 mai 1908.

Œdème infectieux subaigu et curable du poumon chez le nourrisson. En collaboration avec MM. G. Semelaigne et Cournand. *Société de Pédiatrie*, 9 février 1926.

Œdème du poumon, infectieux, subaigu et curable chez le nourrisson. En collaboration avec MM. G. Semelaigne et Cournand. *Presse Médicale*, nº 103, p. 1617, 25 décembre 1926.

Bronchiectasie de la base prise pour une pleurésie médiastinale. Présentation de malade et de radiographie. En collaboration avec M. Julien Marie. *Société de Pédiatrie*, 17 mai 1927.

Thèses.

Robert Broca. — **L'asthme de l'enfant.** Thèse Paris, 1925.

Jean Méry. — **L'œdème pulmonaire infectieux subaigu du nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

ŒDÈME DU POUMON INFECTIEUX, SUBAIGU ET CURABLE CHEZ LE NOURRISSON ET L'ENFANT NOUVEAU-NÉ

Avec MM. G. Sémelaigne et Cournaud, nous avons décrit sous ce nom, un syndrome fort curieux, qui nous a semblé n'être pas connu. Nous avons pu en quelques mois en recueillir six observations. Il s'agit d'enfants presque toujours élevés au sein, bien constitués, qui, quelques semaines après leur naissance (les plus âgés n'avaient pas deux mois) sont pris d'une toux qui, d'abord légère, devient peu à peu opiniâtre, quinteuse, survenant au moindre effort ou à la moindre contrariété, gênant le sommeil et l'alimentation. On observe en même temps une légère dyspnée. La fièvre est peu élevée, parfois nulle. L'état général est habituellement peu touché, l'enfant s'arrête de croître ou maigrit légèrement. L'auscultation pulmonaire montre des signes constants et caractéristiques; on trouve dans tout ou partie des deux poumons des râles crépitants fins, secs, nombreux, éclatant surtout à la fin de l'inspiration, ayant tout à fait les caractères de la « pluie de râles » que l'on entend dans l'œdème aigu du poumon. Dans quelques cas, on peut entendre aussi des râles bulleux ou quelques sibilances, mais l'élément capital et le plus souvent unique est la présence des râles crépitants fins et leur grande diffusion. La percussion ne donne que peu de renseignements. Enfin, le reste de l'examen clinique est absolument négatif.

Cette toux opiniâtre et ces signes physiques impressionnants, font porter malgré le peu d'intensité des signes généraux, un pronostic réservé, d'autant plus qu'on les voit persister, sans s'atténuer, et présenter même des paroxysmes qui peuvent faire penser au catarrhe suffocant; mais, après plusieurs semaines, cinq ou six en général, on voit la toux diminuer peu à peu, la dyspnée s'atténuer, l'appétit reprendre, le sommeil redevenir calme, le poids croître de nouveau. Les signes pulmonaires s'atténuent parallèlement. La pluie de râles diminue progressivement d'intensité et d'étendue pour disparaître lentement. La maladie a duré en moyenne de six semaines à trois mois. La guérison paraît définitive; nous n'avons pas vu de séquelles broncho-pulmonaires.

Après avoir discuté les autres diagnostics possibles, nous avons supposé, nous appuyant sur les signes d'auscultation si caractéristiques, qu'il s'agissait d'un œdème pulmonaire développé autour de foyers congestifs. Cette hypothèse semble appuyée par la constatation d'ombres floues, peu foncées, homogènes, se voyant dans un ou dans les deux champs pulmonaires et par le fait que les quintes de toux sont parfois suivies d'une expectoration muco-purulente, où nous avons pu, dans un cas, déceler du pneumocoque à l'état de pureté. Il s'agirait donc d'une affection pulmonaire due aux microbes habituels, en particulier au pneumocoque,

dont l'intérêt réside dans cet aspect clinique et cette évolution si particulière. Ces caractères sont dus à ce fait qu'il s'agit de nouveau-nés, dont les réactions sont si spéciales et chez qui les infections prennent si souvent une allure différente de celle qu'elles prennent chez le nourrisson plus âgé.

ASTHME INFANTILE

Il peut exister chez l'enfant, comme chez l'adulte, toute une série de crises spasmodiques localisées à l'arbre respiratoire, constituant de véritables « équivalents » de la crise d'asthme. En collaboration avec M. Robert Broca nous avons insisté sur ces faits et nous avons proposé de grouper ces équivalents sous la dénomination de « petit mal asthmatique ». Entre eux et l'asthme lui-même, il semblerait au premier abord qu'il existe peu de liens et ces crises sont très souvent l'occasion d'erreurs de diagnostic. En réalité, l'hydrorrhée nasale, le coryza spasmodique périodique, les crises de toux spasmodique, etc., peuvent, comme le montrent nos exemples démonstratifs, remplacer la crise d'asthme, se succédant, alternant de façon irrégulière.

Nous avons montré, aussi que, malgré certaines apparences, il n'existait aucun rapport entre la crise d'asthme et la spasmophilie et que le métabolisme du calcium n'était pas troublé chez les asthmatiques.

Enfin, nous avons observé que le réflexe oculo-cardiaque constituait un signe clinique important, à cause de sa très grande intensité chez l'enfant (arrêt instantané du pouls dans certains cas). Il est constant dans les jours qui suivent l'attaque d'asthme.

BRONCHIECTASIE

Par des recherches anatomiques, histologiques et expérimentales, nous pensons avoir démontré, avec M. Thiroloix, que la dilatation des bronches, est, dans un très grand nombre de cas, une véritable maladie congénitale : une sorte de maladie kystique du poumon, où l'on voit des processus prolifératifs et végétants à côté de lésions dégénératives. Nos études ultérieures nous ont confirmé dans cette idée que, bien souvent, une malformation congénitale de l'arbre bronchique détermine la bronchiectasie et facilite les infections chroniques et répétées du poumon, alors que l'on croit généralement au processus inverse : infections broncho-pulmonaires récidivantes, causant la bronchiectasie.

Avec M. Julien Marie, nous avons indiqué, confirmant l'affirmation de M. Rist, qu'une bronchiectasie de la base, entourée d'une réaction pulmonaire pouvait réaliser exactement le syndrome clinique et radiologique attribué généralement à une pleurésie médiastine.

V

LES GROUPES SANGUINS CHEZ LE NOUVEAU-NÉ ET LE NOURRISSON

Groupes sanguins du nourrisson. En collaboration avec M. Hamburger. *Société de Biologie*, 1926, t. XCIV, p. 1196.

Groupes sanguins incomplets chez le nourrisson. Teneur du sérum du nouveau-né en agglutinines. En collaboration avec M. Hamburger. *Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 134.

Apparition des iso-agglutinogènes et iso-agglutinines au cours des deux premières années de l'existence. En collaboration avec M. Hamburger. *Société de Biologie*, 1927, t. XCVII, p. 135.

Les groupes sanguins chez le nouveau-né et le nourrisson. En collaboration avec M. Hamburger. *Revue française de Pédiatrie*, à paraître en 1928.

Thèse.

M. Hamburger. — **L'Iso-agglutination. Groupes sanguins du nouveau-né et du nourrisson.** Thèse Paris, 1927.

Avec la collaboration de M. Maurice Hamburger, nous avons entrepris une série de recherches sur l'état du sang du nouveau-né et du jeune enfant pour étudier, du point de vue biologique et pratique, le phénomène de l'iso-agglutination.

Nos recherches personnelles ont porté sur un point bien précis de cet important et intéressant problème : comment se comporte à la naissance et dans les premiers mois de la vie, l'être humain vis-vis de la constitution du groupe sanguin, auquel il appartiendra?

Cette question présente un double intérêt; tout d'abord un intérêt pratique; car les transfusions sanguines peuvent être indiquées dès les premiers jours de la vie pour des manifestations hémorragiques, comme le melœna des nouveaux-nés ou dans les premiers mois, pour lutter, par exemple, contre des accidents infectieux et toxiques ou contre la déshydratation du choléra infantile (nous avons, avec MM. Semelaigne et Cournand, étudié après d'autres auteurs les indications de

cette thérapeutique). Or on a soutenu à tort que l'on pouvait, en pareil cas, injecter, sans hésiter, le sang de la mère dans les veines du nouveau-né ou du petit nourrisson.

L'intérêt biologique de cette question ne saurait non plus échapper au médecin : la physiologie et la pathologie des premières heures, des premières semaines, et des premiers mois sont si particulières et présentent encore tant d'obscurités que l'on ne saurait multiplier les points de vue pour l'éclairer : le passage de certains anticorps maternels à travers le placenta ou leur transmission à l'enfant, grâce à l'allaitement, ont fait l'objet de travaux multiples. Ne peut-on pas établir une comparaison entre les anticorps immunisants transmis par la mère à l'enfant et les hémagglutinines, dont nous allons chercher la présence dans le sang du jeune sujet? Si les qualités du plasma et des globules rouges dont nous avons parlé font partie de l'individualité propre de chaque sujet, n'est-il pas important de voir quand et comment se constitue cette personnalité biologique?

Nous avons tout d'abord constaté que dès la naissance, dans le sang du cordon ou celui du nouveau-né, les hématies possèdent l'agglutinogène, élément indispensable pour que l'iso-agglutination puisse apparaître.

Il existe en outre, dès ce moment, les deux variétés d'agglutinogènes sur les globules rouges analogues à celles de l'adulte et distribués de telle sorte que le nouveau-né peut appartenir à l'un des quatre groupes sanguins de la classification de Moss ou celle de Jansky. Ces premiers résultats correspondent aux observations faites par les auteurs qui nous ont précédés dans cette étude (Von Dungern, Jones, Happ, de Biasi, Travlos, Le Rasle).

Mais au cours de cette recherche nous avons rencontré des exceptions à cette règle et montré tout l'intérêt de ces cas intermédiaires.

La seconde partie de ces recherches comporte l'étude des iso-agglutinines dans le plasma des jeunes enfants. Nous avons trouvé, ainsi que l'avaient constaté en particulier Jones et Happ, une absence fréquente de tout élément d'iso-agglutination, un état neutre du plasma. Celui-ci est d'autant plus fréquent que l'enfant est plus jeune.

On voit donc que, contrairement à ce que nous avons observé pour les agglutinogènes des hématies, les propriétés agglutinantes du sérum ne sont en général pas décelables dans les premières semaines de la vie ; on peut, dans certains cas, les mettre en évidence de très bonne heure (dans un de nos cas à l'âge de dix jours, dans l'autre à l'âge de vingt jours), mais nos tableaux montrent bien que c'est peu à peu au cours des deux premières années de la vie que le sérum acquiert les propriétés hémagglutinantes. Telle est exactement la conclusion à laquelle ont déjà mené les recherches de V. Dungern et Hirtzfeld, confirmées dans l'ensemble par Ottenberg, et surtout par W. M. Happ et Chavasse. La date de l'apparition des agglutinines dans le

sérum est variable. Des études complémentaires doivent être entreprises pour apporter à ce sujet des précisions indispensables.

C'est au cours de la première année que les agglutinines du plasma apparaissent, de telle sorte que tous les éléments, les agglutinogènes comme les agglutinines, existent et sont répartis définitivement vers la fin de la première année de l'existence.

Comme au cours des recherches précédentes portant sur les agglutinogènes, nous avons observé des faits intermédiaires dont l'intérêt est de mettre en évidence les stades successifs de cette évolution.

Les propriétés hémagglutinantes apparaissent dans le plasme peu à peu au cours des deux premières années de la vie, elles n'ont jamais chez le petit enfant la même vigueur qu'à un âge plus avancé. Nous avons, pour nous rendre compte de ce fait, mesuré l'intensité avec laquelle se produisent les réactions d'agglutination des hématies-témoins en présence du sérum des nourrissons.

Chaque sujet de l'espèce humaine possède donc bien son individualité sanguine et peut, sauf exception, être rangé dans l'un des quatre groupes de Jansky-Moss. Ces propriétés hématiques qui constituent un caractère très particulier de son organisme, l'homme les transmet à ses descendants. Ces qualités du sang (liées peut-être à des qualités homologues des différents tissus du corps, comme le montrent certaines expériences de greffes pratiquées en tenant compte des familles sanguines) font partie des caractères fondamentaux de l'être transmis par le père et la mère suivant les lois fixes de l'hérédité. Elles ne sont donc pas assimilables aux anticorps acquis par la mère à la suite d'états pathologiques, et qu'elle transmet au nourrisson qui, du reste, n'en bénéficie que pendant quelques mois seulement.

Au point de vue pratique, on peut toujours ranger le nouveau-né ou le nourrisson dans un des quatre groupes sanguins par la méthode de Beth-Vincent; on reconnaît ainsi que dans 40 p. 100 des cas l'enfant n'appartient pas au même groupe que sa mère et que, dans un quart des cas, il y a incompatibilité sanguine; il faut donc toujours vérifier la compatibilité des sangs avant de faire une transfusion, quel que soit le donneur et quel que soit l'âge du receveur.

VI

LA PACHYMÉNINGITE HÉMORRAGIQUE DU NOURRISSON

Un cas d'hydrocéphalie subaiguë obstructive avec hémorragie méningée rachidienne. En collaboration avec M. F. Cordey et Mlle Crémieux. *Société de Pédiatrie*, 19 février 1924.

Les hémorragies méningées par pachyméningite hémorragique chez le nourrisson. En collaboration avec G. Semelaigne. *Société de Pédiatrie*, 17 février 1925.

Un nouveau cas de pachyméningite hémorragique du nourrisson. Présentation de pièce. En collaboration avec G. Semelaigne. *Société de Pédiatrie*, 18-19 mai 1925.

Pachyméningite hémorragique du nourrisson. En collaboration avec M. G. Semelaigne. *Presse Médicale*, 17 mars 1926, no 22, p. 337.

Thèse.

Maurice Renard. — **Les hémorragies méningées par pachyméningite hémorragique chez le nourrisson.** Thèse Paris, 1926.

Nous avons pu observer plusieurs cas de pachyméningite hémorragique du nourrisson avec MM. G. Semelaigne, F. Cordey et Mlle Crémieu et nous avons publié avec M. G. Semelaigne, une étude complète de cette affection encore fort peu connue, et dont un seul cas certain avait été publié en France par le Pr Marfan en 1918. Nous avons pu montrer que cette maladie était loin d'être exceptionnelle, ayant pu, en dix-huit mois, en observer cinq cas et nos recherches bibliographiques nous ont montré qu'elle était considérée comme assez fréquente par beaucoup d'auteurs étrangers (Finkelstein, Rosenberg, Kowitz, Feer).

Cette affection, qui atteint les enfants de moins d'un an, ordinairement bien développés, a parfois un début lent et insidieux, sans que rien n'attire l'attention vers le système nerveux; parfois le début est marqué par des convulsions plus ou moins espacées, des contractures, une légère somnolence.

Lorsqu'on examine l'enfant, on trouve une augmentation de volume du crâne, avec élargissement des fontanelles et distension des sutures craniennes, qui fait porter le diagnostic d'hydrocéphalie, le reste de l'examen étant à peu près négatif. Le diagnostic ne peut être fait que par la ponction de la fontanelle qui montrera, sous la dure-mère, à quelques millimètres de profondeur, la présence d'un liquide

hémorragique ou xantho-chromique, qui a tous les caractères d'un liquide d'hémorragie méningée et qui est aseptique. La rachicentèse donne le plus souvent issue à un liquide normal; il ne faut donc pas se contenter de cette exploration; parfois pourtant, mais toujours d'une façon transitoire, on trouve un liquide hémorragique. L'examen ophtalmoscopique révèle souvent la présence d'hémorragies rétiniennes importantes, sur lesquelles nous avons attiré l'attention.

L'évolution est subaiguë, dure des semaines ou des mois. La mort est la règle; cependant la guérison peut survenir; mais l'expérience nous a montré que, malgré cette guérison apparente, l'avenir des enfants reste très sombre. Nous avons complété notre étude clinique par une étude anatomopathologique, étiologique et physiopathologique.

Notre description de la pachyméningite hémorragique du nourrisson a permis à plusieurs auteurs de faire un diagnostic exact dans des cas observés après notre publication.

VII

MALADIES ET MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Maladie de Roger diagnostiquée pendant la vie. Traces d'endocardite fœtale. En collaboration avec M. Dupuy. *Société Anatomique*, 1er janvier 1909.

Une mère et son enfant atteints de maladie de Roger. Hérédité similaire d'une cardiopathie congénitale. En collaboration avec MM. F. Cordey et H. Olivier. *Société Médicale des Hôpitaux*, 14 décembre 1923, t. XLVII, p. 1742-1745.

Un cas d'oxycéphalie ou crâne en tour. Présentation de malade. En collaboration avec M. G. Semelaigne et Mme Vulpesco. *Société de Pédiatrie*, 8 juillet 1924.

Hypertrophie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à dix mois sans avoir augmenté de poids depuis sa naissance. En collaboration avec M. G. Semelaigne. *Société de Pédiatrie*, 18-19 mai 1925.

Nourrisson ayant l'aspect d'une myopathie pseudo-hypertrophique généralisée. En collaboration avec M. G. Semelaigne. *Société de Pédiatrie*, 17 novembre 1925.

Présentation d'une photographie d'un enfant de dix mois dont la mère avait subi des irradiations de rayons X pendant sa grossesse. En collaboration avec Mlle Petot. *Société de Pédiatrie*, 15 décembre 1925.

Sur une famille de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital. En collaboration avec M. Maurice Lamy et Mlle Baudry. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. L, p. 1023-1032, 18 juin 1926.

Une famille de sujets atteints de dysostose cranio-faciale. En collaboration avec Mlle Petot. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. L, p. 1221-1229, 9 juillet 1926.

Un cas de maladie de Hirschprung. En collaboration avec M. Julien Marie. *Société de Pédiatrie*, 21 juin 1927.

Thèses.

Mme Constance Vulpesco. — **Contribution à l'étude de l'oxycéphalie ou crâne en tour.** Thèse Paris, 1924.

Mlle Colette Baudry. — **Contribution à l'étude de l'ictère hémolytique familial.** Thèse Paris, 1926.

Dans le domaine encore si mal connu des maladies congénitales nous avons observé une série de cas intéressants.

Une première observation, étudiée avec M. Cordey, concerne une maladie de Roger chez un enfant et sa mère. On voit quels problèmes soulève ce cas d'hérédité similaire.

Dans un autre cas, nous avons insisté, avec M. Semelaigne, sur un syndrome particulier chez un nourrisson de dix mois, mort sans avoir pris de poids depuis sa naissance, et à l'autopsie duquel, en plus de rétrécissement congénitaux sur l'intestin, nous avons décelé une hypertrophie considérable des capsules surrénales, liée à une hyperplasie de la zone corticale.

A propos d'une famille atteinte d'ictère hémolytique congénital, nous avons, avec M. Lamy et Mlle Baudry, montré que la recherche des isolysines doit tenir compte des notions récemment acquises sur les groupes sanguins et indiqué que la prédominance de l'anémie sur l'ictère et l'existence d'une rate volumineuse avec un syndrome hématologique d'hémolyse doit conduire, comme le conseille M. Chauffard, à considérer ces cas comme des anémies hémolytiques splénopathiques.

L'observation de cas personnels nous a permis de contribuer à l'étude de malformations cranio-faciales : oxycéphalie (avec M. Semelaigne et Mme Vulpesco), dysostose cranio-faciale (avec Mlle Petot).

Sclerème adipeux en plaques. En collaboration avec MM. Triboulet et Ribadeau-Dumas. *Société de Pédiatrie,* 14 mai 1912, p. 199.

Sous ce nom nous avons publié une observation typique de la lésion que M. Lieberthal (de Chicago) et Bernheim-Kaırer (de Zurich) ont rapporté au traumatisme obstétrical, comme l'avait pressenti M. Tollemer au cours de la discussion qui suivit notre présentation. Le Pr Marfan a, depuis, fourni une étude complète de ce syndrome (que nous avons observé personnellement une seconde fois) sous le nom d'induration cutanée curable du nouveau-né. Notre description histologique, la première en date, mentionne toutes les lésions qui ont été retrouvées par la suite.

III

ÉTUDES DIVERSES

I. — HYGIÈNE PUBLIQUE

Rapports et discussions au Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Comptes rendus des travaux et procès-verbaux des séances du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, depuis 1912.

Nous avons pris part, à maintes reprises, aux débats du Conseil Supérieur d'Hygiène publique de France, depuis 1912, soit en lisant des rapports personnels soit en intervenant dans les discussions sur un grand nombre de sujets d'hygiène publique :

- adduction d'eau potable,
- épuration des eaux de boisson,
- évacuation et épuration des eaux usées,
- demandes formulées par certaines communes en vue d'obtenir l'érection en station hydrominérale ou climatique,
- autorisation de fabriquer et de vendre des sérums et des produits opothérapiques, etc.

***

Réunion d'experts en matière de protection de la première enfance. Comptes rendus des travaux de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations 1927, 1928.

L'enquête poursuivie en France sur la mortalité infantile sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations a été dirigé par nous avec la collaboration de M. P. Joannon et de Mlle Crémieu-Alcan. Les secteurs que nous avons choisis pour cette enquête sont : le quartier de Plaisance à Paris, la ville de Vanves

dans la banlieue parisienne, les pays de Caux et de Bray en Normandie, le Lochois et le Chinonnais en Touraine. Une étude attentive doit déterminer, à chaque mort d'un enfant de moins d'un an, les causes médicales et sociales du décès.

Cette enquête, comparée aux enquêtes similaires poursuivies dans plusieurs pays d'Europe et d'Amérique, apportera des enseignements médico-sociaux fort intéressants, qui seront l'objet de publications ultérieures.

Les études préliminaires sur la mortalité du premier âge qu'a nécessitées cette enquête seront consignées dans la thèse de Mlle Hébert.

***

Sur la présence de germes virulents dans l'atmosphère des salles d'hôpital. En collaboration avec MM. E. Lesné et Simon. *Académie des Sciences*, 8 avril 1910.

Tuberculose du cobaye vivant dans des salles où sont soignés des phtisiques. En collaboration avec M. Coste. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, t. XII, 1923, p. 1098.

En nous servant de l'aérofiltre du Pr Richet, nous avons décelé, avec MM. Lesné et Simon, la présence de germes virulents, notamment de streptocoques et de bacilles diphtériques dans certaines salles d'hôpital (Hôpital des Enfants-Malades). Avec M. Coste nous avons vu que des cobayes, vivant dans les salles d'hôpital au milieu de tuberculeux pulmonaires, sont, pour la plupart, rapidement tuberculisés. Ils sont en général infectés par de grosses doses de bacilles, d'où la production d'une tuberculose, dont la période antéallergique est brève et l'évolution très courte. La lésion initiale de cette tuberculose, fait tout à fait intéressant, est une lésion pulmonaire, qui peut, exceptionnellement, provoquer comme symptôme précoce, la toux.

***

Éviction scolaire motivée par les maladies contagieuses. En collaboration avec M. Joannon. *L'Hôpital*, 1927, no 187, p. 75.

Les notions nouvelles sur la propagation de certaines maladies contagieuses doivent permettre de modifier les règlements anciens sur l'éviction scolaire des enfants et les méthodes de lutte contre certaines maladies transmissibles.

*
* *

Thèse.

Mario LUJAN. — **Étude sur l'organisation et la protection de la première enfance à Paris et dans la Seine.** Thèse Paris, 1928.

II. — TRAVAUX SUR DES SUJETS DIVERS DE PATHOLOGIE

Étude d'un cas de leucémie aiguë. En collaboration avec MM. Loederich et Gastinel. *Archives des maladies du cœur*, août 1912.

Un cas de cyanose avec polyglobulie sans splénomégalie ni réaction de la moelle osseuse chez un tuberculeux. Observation et autopsie. En collaboration avec MM. L. Bernard et Porak. *Société Médicale des Hôpitaux*, 27 juin 1913.

Choréoathétose bilatérale sans rigidité spasmodique, ayant débuté dans les premiers mois de la vie, chez une fillette probablement hérédo-syphilitique. En collaboration avec M. Marfan. *Société de Pédiatrie*, 16 novembre 1909.

Relation entre certaines méningites curables et la tuberculose. En collaboration avec M. Léon Bernard. *Société Médicale des Hôpitaux*, 2 décembre 1910.

Coagulation massive du liquide céphalo-rachidien, déterminée par une méningite bacillaire. En collaboration avec M. J. Paraf. *La Presse Médicale*, 22 novembre 1913.

Le syndrome de coagulation massive du liquide céphalo-rachidien peut être déterminé par une infection tuberculeuse des méninges.

La migraine chez l'enfant. *Journal des Praticiens*, 24 janvier 1925, p. 49.

A propos d'un épithéliome du médiastin antérieur. Essai de classification des tumeurs cancéreuses de la loge thymique. En collaboration avec M. Thiroloix. *Archives de Médecine expérimentale*, nº 5, septembre 1907.

Hypertrophie du thymus. En collaboration avec M. Boyé. *Société Anatomique*, 13 novembre 1908.

Stridor trachéal dû à la compression causée par une poche œsophagienne. En collaboration avec M. Lamy. *Société de Pédiatrie*, 19 janvier 1926.

Fièvre jaune nostras. En collaboration avec M. Thiroloix. *Société Anatomique*, 14 décembre 1906; *Revue de Médecine*, 10 février 1907.

Coma diabétique. En collaboration avec M. Thiroloix. *Société Anatomique*, 21 décembre 1906.

***

Addisonien observé en 1902, considéré comme guéri. Retrouvé en 1913. Mort d'un cancer gastrique. Autopsie. En collaboration avec M. Edg. Hirtz. *Société Médicale des Hôpitaux*, 26 juin 1914.

Thèse.

Giraudeau. — **Guérison d'un cas de maladie d'Addison.** Thèse de Paris, 1919-1920.

Étude clinique d'un cas intéressant de maladie d'Addison, ayant évolué vers la guérison après l'emploi de l'opothérapie surrénale. Le sujet étant mort douze ans plus tard de cancer gastrique, a été autopsié par nous et nous avons pratiqué l'étude histologique des lésions cicatricielles, siégeant sur une des glandes surrénales.

***

Purpura rhumatoïde. Maladie du sérum et anaphylaxie. Avec M. Maurice Lamy et Mlle C. Baudry. *Paris Médical*, 12 juin 1926.

Thèse.

Mlle Yvonne Simon. — **Purpura rhumatoïde. Maladie du sérum et anaphylaxie.** Thèse Paris, 1926.

Malgré l'absence d'une démonstration formelle, nous avons rapproché de certains états toxiques du type colloïdoclasique ou anaphylactique d'origine digestive, un syndrome observé avec M. Lamy et Mlle Baudry et constitué par des arthralgies, une diarrhée muqueuse, des œdèmes, du purpura, de l'urticaire, des phénomènes de vasodilatation subite, une polyadénomégalie, et enfin un état général alarmant, qui s'améliora promptement.

III. — TRAVAUX SUR DES SUJETS DIVERS DE BIOLOGIE

Action sur le sang et les organes hématopoiétiques du collargol injecté à doses variables. En collaboration avec M. Ribadeau-Dumas. *Société de Biologie*, 25 juillet 1908.

Action sur le sang et les organes hématopoiétiques de divers colloïdes et sels d'argent. En collaboration avec M. Ribadeau-Dumas. *Société de Biologie*, 4 juillet et 18 juillet 1908.

***

Particularités du phénomène de d'Hérelle. En collaboration avec M. Haguenau. *Société de Biologie*, 30 octobre et 6 novembre 1920.

Étudiant, parmi les premiers, le phénomène aujourd'hui bien connu, que nous avons proposé d'appeler le phénomène de d'Hérelle, nous avons avec M. Haguenau établi un certain nombre de faits, qui ont été confirmés depuis, sur la fixité des propriétés des ferments bactériolytiques, sur les détails du phénomène de la lyse bacillaire, sur la présence du ferment dans les selles d'individus atteints d'affections diverses, sur le passage du ferment en séries de cultures bacillaires en cultures bacillaires.

***

La Formol-titration du sérum sanguin. En collaboration avec M. Henri Labbé. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXIV, 1913.

Les causes de la Formol-titration du sérum sanguin. En collaboration avec M. Henri Labbé. *C. R. de la Société de Biologie*, t. LXXIV, 1913.

Facteurs influençant la Formol-titration du sérum sanguin. En collaboration avec M. Henri Labbé. *C. R. Société de Biologie*, t. LXXIV, 1913.

La Formol-titration du sérum sanguin, que nous avons étudiée avec M. Henri Labbé, constitue, à cause de la simplicité de sa détermination, un indice d'un réel intérêt physiologique et clinique. Son taux varie dans d'assez faibles limites

à l'état normal : 0,30 à 0,50 de N p. 1000 dans le sang humain. La cause principale de la Formol-titration du sang réside dans les amino-groupes des molécules protéiques.

La Formol-titration du sérum permet d'établir un coefficient : le séro-formol index. La valeur de ce rapport est sensiblement constante à l'état normal; les premières déterminations faites par nous ont permis de relever des variations très notables du coefficient dans quelques états pathologiques.



Thèse.

M. Leclainche. — **L'immunité transmise.** Thèse Paris, 1927.

Sur notre conseil, M. Leclainche a réuni les données actuellement connues sur l'hérédité transmise de la mère au fœtus. Ces recherches constituent le point de départ des travaux que nous poursuivons sur le rôle du colostrum de femme, dans la transmission des anticorps et sur l'immunité du nouveau-né, dans l'espèce bumaine.

TABLE DES MATIÈRES

II

TRAVAUX DIVERS DE PATHOLOGIE INFANTILE

III

ÉTUDES DIVERSES



